

Aus der Klinik für Notfallmedizin und Internistische Intensivmedizin,
Klinikum Nürnberg
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Michael Christ

***Nutzen kardialer Biomarker in der Notaufnahme für
die Diagnosestellung und Prognoseabschätzung bei
Patienten mit Synkope***

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Yvonne Smolarsky, geb. Greve aus Plauen

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 21.04.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer
Referent: Herr Prof. Dr. Michael Christ
1. Korreferent: Herr PD Dr. C. Kill

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Kapitel: Einleitung-----	1
1.1	Epidemiologie-----	1
1.2	Definition der Synkope-----	2
1.3	Synkopenarten -----	4
1.3.1	Reflexsynkope -----	4
1.3.2	Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension --	4
1.3.3	Kardiale Synkope-----	4
1.4	Diagnostik -----	7
1.5	Aktueller wissenschaftlicher Stand -----	9
1.5.1	Synkopeneinheiten -----	9
1.5.2	Clinical decision rules -----	10
1.6	Kardiale Biomarker -----	13
1.6.1	Kardiales Troponin T high-sensitive-----	14
1.6.2	NT-proBNP-----	14
	Fragestellung und Zielsetzung -----	16
2.	Kapitel: Patienten und Methoden -----	17
2.1.	Patienten-----	17
2.2.	Einschlusskriterien -----	17
2.3.	Ausschlusskriterien -----	18
2.4.	Methoden -----	18
2.4.1	Laborparameter -----	18
2.4.2	Vitalparameter -----	19
2.4.3	Elektrokardiogramm -----	19
2.4.4	Ärztliche Untersuchung -----	19
2.4.5	Komorbiditäten und Risikofaktoren -----	20
2.4.6	Finale Diagnose -----	20
2.4.7.	Endpunkte -----	21
2.4.7.1	Kardiale Endpunkte -----	21
2.4.7.2	Nicht kardiale Endpunkte -----	21

2.4.7.3 Weitere Endpunkte -----	22
2.4.8 Follow-Up-----	22
2.4.9 Laboranalyse -----	22
2.4.9.1 Kardiales Troponin T high-sensitive -----	22
2.4.9.2 NT-proBNP-----	22
2.10 Statistik -----	23
3. Kapitel: Ergebnisse-----	24
3.1 Patientenkollektiv-----	24
3.2 Demographie und Vitalparameter -----	26
3.2.1 Alter und Geschlecht -----	26
3.2.2 Vital- und Laborparameter-----	27
3.2.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten-----	29
3.3 Finale adjudizierte Diagnose -----	30
3.4 Klassifizierung -----	31
3.5 Endpunkte-----	33
3.5.1 Verteilung der Endpunkte-----	33
3.5.2 Überlebenskurven des Gesamtkollektivs-----	35
3.6 Kardiale Biomarker -----	36
3.6.1 Verteilung der Plasmakonzentrationen-----	36
3.6.1.1 Kardiales Troponin T high-sensitive-----	36
3.6.1.2 NT-proBNP -----	37
3.6.2 Testgüte Biomarker -----	38
3.6.2.1 Prognostisch-----	38
3.6.2.2 Diagnostisch-----	39
3.6.3 Überlebenskurven -----	42
3.6.3.1 Kardiales Troponin T high-sensitive -----	42
3.6.3.2 NT-proBNP-----	43
3.6.4 Cox-Regressionsanalyse -----	44
3.6.4.1 Diagnostisch -----	44
3.6.4.2 Prognostisch -----	46
3.7 Patientenkollektiv mit kardialer Synkope -----	48
3.7.1 Verteilung der Plasmakonzentrationen -----	48
3.7.1.1 Kardiales Troponin T high-sensitive -----	48
3.7.1.2 NT-proBNP-----	49

3.7.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven -----	50
4. Kapitel: Diskussion -----	54
4.1 Patientenkollektiv -----	55
4.2 Demographie und Vitalparameter -----	55
4.3 Finale adjudizierte Diagnose-----	59
4.4 Klassifizierung der Synkope -----	60
4.5 Endpunkte -----	61
4.6 Kardiale Biomarker-----	64
4.6.1 Kardiales Troponin T high-sensitive -----	64
4.6.2 NT-proBNP -----	67
4.7 Patientenkollektiv mit kardialer Synkope -----	68
4.8 Ausblicke -----	70
4.9 Schlussfolgerung -----	73
5. Zusammenfassung -----	74
6. Summary -----	76
7. Literaturverzeichnis -----	78
8. Anhang -----	87
8.1. Charlson Komorbiditätsindex -----	87
8.2. Arbeitsanleitung Troponin T hs -----	88
8.3. Arbeitsanleitung proBNP -----	94
Akademische Lehrer -----	99
Danksagung -----	100

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Elemente der Patientenanamnese -----	8
Tabelle 2:	Patientencharakteristika -----	27
Tabelle 3:	Komorbiditäten und kardiale Vorerkrankungen -----	29
Tabelle 4:	Verteilung der Synkopenformen und –arten -----	32
Tabelle 5:	Endpunkte -----	33
Tabelle 6:	Diagnostische und prognostische Testgüte -----	41
Tabelle 7:	Univariate Analyse für diagnostische Faktoren -----	44
Tabelle 8:	Univariate Analyse für prognostische Faktoren -----	46
Tabelle 9:	Ereignisse in Abhängigkeit von Synkopenart und Höhe der Plasmakonzentrationen der Biomarker -----	53
Tabelle 10:	Studien im Vergleich -----	63

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bewusstseinsverlust im Kontext zu T-LOC und Synkope -----	3
Abbildung 2: Gesamtüberleben im Langzeit-Follow-Up -----	6
Abbildung 3: Boston-Kriterien -----	12
Abbildung 4: Auswahl des Patientenkollektivs -----	25
Abbildung 5: Darstellung der Altersverteilung -----	26
Abbildung 6: Übereinstimmungen Finale Diagnose -----	30
Abbildung 7: Verteilung von Synkope und Beinahe-Synkope und Synkopenformen -----	31
Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben im Zeitraum von 30 Tagen --	35
Abbildung 9: Verteilung der cTnT hs-Werte -----	36
Abbildung 10: Verteilung der NT-proBNP-Werte -----	37
Abbildung 11: ROC-Kurvenanalyse für prognostischen Wert -----	38
Abbildung 12: ROC-Kurve und AUC für diagnostischen Wert -----	39
Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Troponin-Spiegel -----	42
Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom NT-proBNP-Spiegel -----	43
Abbildung 15: Forest Plot der multivariaten Regressionsanalyse für diagnostische Faktoren -----	44
Abbildung 16: Forest Plot der multivariaten Regressionsanalyse für prognostische Faktoren -----	46
Abbildung 17: Troponin T-Werte bei kardialer Synkope -----	48

Abbildung 18: NT-proBNP-Werte bei kardialer Synkope-----	49
Abbildung 19: Ereignisfreies Überleben bei kardialer Synkope -----	50
Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben bei kardialer Synkope in Abhängigkeit vom Troponin T-Wert-----	51
Abbildung 21: Ereignisfreies Überleben bei kardialer Synkope in Abhängigkeit vom NT-proBNP-Wert -----	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACB	Arteriocoronarer Bypass
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area under Curve
AV	Atrioventrikulär
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCI	Charlson Komorbiditätsindex
CI	Konfidenzintervall
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
cTnT hs	kardiales Troponin T high-sensitive
EEG	Elektroenzephalogramm
EGSYS	Evaluation of Guidelines in Syncope Study (EGSYS)
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	Elektrische Kardioversion
EP	Endpunkt
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD	Implantierbarer cardioverter Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
Koro	Koronarangiographie
LWK	Lendenwirbelkörper
max.	maximum
min.	minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
neg.	negativ

NPW	Negativ prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
OESIL	Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PM	Pacemaker
pos.	positiv
PPW	Positiv prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROSE	Risk Stratification of Syncope in the emergency department
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAB	Subarachnoidalblutung
sVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
T-LOC	Transient Loss of Consciousness
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZNA	Zentrale Notaufnahme

1. KAPITEL: EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Der Notfallmediziner sieht sich häufig mit dem Beschwerdebild einer Synkope konfrontiert. In ca. 1 bis 3 % aller Notaufnahmenvorstellungen stellt der Symptomenkomplex „Synkope“ den Grund der Vorstellung dar (Kapoor 1990; Sun, Emond et al. 2005). Patienten mit Synkope haben an allen stationären Aufnahmen einen Anteil von 6 % (Sun, Emond et al. 2004; Grossman, Fischer et al. 2007; Alshekhlee, Shen et al. 2009).

Das betroffene Patientenkollektiv ist sehr heterogen. Zum Zeitpunkt der Notaufnahmenvorstellung kann das klinische Beschwerdebild sehr mannigfaltig sein. Abhängig von vorhandenen Komorbiditäten und dem der Synkope zugrunde liegenden Pathomechanismus stellen sich die Patienten bereits beschwerdefrei vor oder können vital bedroht sein. Dies stellt eine große diagnostische Herausforderung für den behandelnden Arzt in der Notaufnahme dar und erfordert einen verantwortungsvollen Umgang mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen.

Etwa die Hälfte aller Menschen erleidet einmal im Leben eine vorübergehende Bewusstlosigkeit (Ebert, Volkmann et al. 2009). Die Inzidenzrate nimmt mit dem Alter zu: von 6,2 Fällen pro 1000 Personenjahren im mittleren Lebensalter (Soteriades, Evans et al. 2002) bis zu 19 Fälle pro 1000 Personenjahren bei den über 80-Jährigen (Lipsitz, Wei et al. 1985). Patienten im höheren Alter haben nicht nur eine zunehmende Inzidenz für das Auftreten einer Synkope, sie weisen auch eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf. Bei Patienten mit rezidivierenden oder ungeklärten synkopalen Ereignissen ist zudem die Lebensqualität eingeschränkt (Rose, Koshman et al. 2000). Aus Angst vor Rezidiven kann es bei den Betroffenen zu Einschränkungen der Mobilität, psychosozialen Störungen und Depressionen kommen, die letztendlich einer chronischen Erkrankung gleichzusetzen sind (Linzer, Pontinen et al. 1991; Rose, Koshman et al. 2000; Moya, Sutton et al. 2009).

Etwa 40 bis 80 % der Patienten, die sich wegen einer Synkope in der Notaufnahme vorstellen, werden stationär aufgenommen (Blanc, L'Her et al. 2002; Brignole, Menozzi et al. 2006; Guldner, Langada et al. 2012). Die Hospitalisierung erfolgt entweder aus diagnostischen Gründen zur Klärung der Ätiologie der Synkope oder zur Durchführung therapeutischer Behandlungsmaßnahmen bei vorbestehender Grunderkrankung (Brignole and Shen 2008). Aufgrund der hohen Hospitalisierungsrate und der damit verbundenen Diagnostik entstehen für das Gesundheitssystem erhebliche Kosten. Eine Studie in den USA aus dem Jahr 2000 berichtet von jährlichen Gesamtkosten von 2,4 Milliarden US-Dollar für die stationäre Behandlung von Patienten mit einer Synkope (Sun, Emond et al. 2005). Die Krankenhausverweildauer zur Diagnostik und Behandlung einer Synkope beträgt im Median 5,5 Tage (Brignole, Menozzi et al. 2006). Wichtige Herausforderung ist, die vorhandenen Ressourcen sinnvoll und risikoadaptiert einzusetzen. Somit sollte mit zunächst geringem diagnostischen Aufwand der Pathomechanismus der Synkope detektiert und der weitere Behandlungsweg des Patienten gebahnt werden. Dies bedeutet auch, dass die Patienten, bei denen kein Risiko vorhanden ist, sicher identifiziert und in ambulante Behandlung entlassen werden können.

1.2 Definition von Synkope

Eine Synkope ist definiert als kurzzeitiger Bewusstseinsverlust aufgrund einer vorübergehenden globalen zerebralen Minderperfusion (Moya, Sutton et al. 2009), meist einhergehend mit einem transienten Verlust des Muskeltonus. Synkopen sind gekennzeichnet durch eine kurze Dauer (Sekunden bis wenige Minuten) (Brignole, Alboni et al. 2001) und eine spontane, rasche und vollständige Erholung ohne neurologische Residuen (Moya, Sutton et al. 2009). Den Synkopen übergeordnet ist der Symptomenkomplex des T-LOCs (Transient Loss of Consciousness), welcher alle Arten einer vorübergehenden Störung des Bewusstseins erfasst, die aber auch auf andere Pathomechanismen zurückzuführen sind, wie zum Beispiel Krampfanfälle, metabolische Störungen, Intoxikationen, Stolpersturz (Drop attack), TIA oder eine durch ein Trauma verursachte

Bewusstlosigkeit (Moya, Sutton et al. 2009; van Dijk, Thijs et al. 2009; Diehl 2012). Diese werden auch unter dem Begriff „nicht synkopale Bewusstlosigkeit“ zusammengefasst.

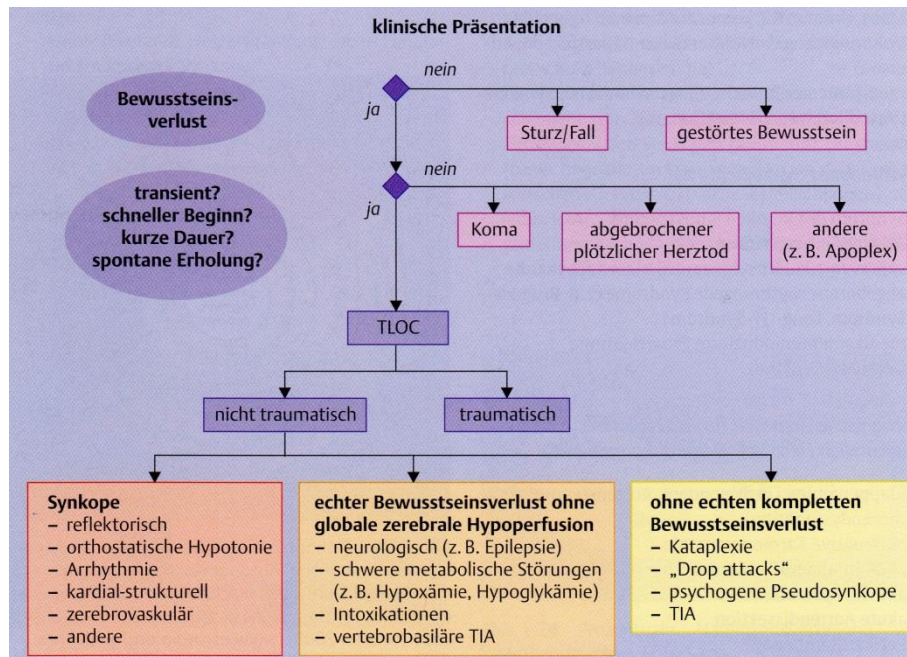


Abb.1: Bewusstseinsverlust im Kontext zu T-LOC und Synkope (aus: H.-H. Ebert, H. Volkmann, K. Zelenák „Der Synkopenlotse“, (Moya, Sutton et al. 2009))

Von einer Präsynkope oder Beinahe-Synkope spricht man, wenn der gleiche Pathomechanismus wie bei einer Synkope vorliegt, es aber nicht zu einer vollständigen Bewusstlosigkeit kommt (Grossman, Babineau et al. 2012; Scharenbrock et al. 1999; Diehl 2012). Da Beinahe-Synkope und Synkope eine ähnliche Pathophysiologie und Prognose aufweisen, wird in der vorliegenden Arbeit für beide Ausprägungen der Begriff „Synkope“ verwendet.

Die Synkope wird entsprechend der zugrunde liegenden Ursachen in drei Kategorien eingeteilt (Moya, Sutton et al. 2009; Christ and Greve 2013; Diehl 2012): Reflexsynkope, kardiale Synkope und Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension. Von einer unklaren Synkope spricht man, wenn die Ursache des Ereignisses nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und weiterführender Diagnostik keiner der drei Kategorien

zuzuordnen ist oder der Auslöser mehreren Kategorien zugeordnet werden kann.

1.3 Synkopenarten

1.3.1 Reflexsynkope

Ursache der Reflexsynkope ist ein durch unterschiedliche Auslöser hervorgerufener neurogen vermittelter Reflex. Die dadurch verminderte oder gesteigerte Aktivität von Baro- und Mechanorezeptoren führt zu einem inadäquaten Abfall des Blutdruckes und /oder der Herzfrequenz (van Dijk and Sheldon 2008).

1.3.2 Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension

Nicht immer einfach von einer Reflexsynkope abzugrenzen ist die durch eine orthostatische Hypotension bedingte Synkope. Diese ist durch einen Abfall des systolischen Blutdruckes um 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdruckes um 10 mmHg oder um einen Anstieg der Herzfrequenz auf > 120 Schläge/min innerhalb 3 Minuten nach Positionswechsel vom Liegen zum Stehen definiert (Naschitz and Rosner 2007). Die Synkope aufgrund orthostischer Hypotension ist dadurch gekennzeichnet, dass sie aufgrund einer Kreislaufdysregulation bei aufrechter Körperposition bzw. bei Wechsel in eine aufrechte Körperposition auftritt. Wie bei der Reflexsynkope können auch hier dem synkopalen Ereignis Prodromi vorausgehen, wie Kopfschmerz, Schwindel, Palpitationen oder Schweißausbruch (Moya, Sutton et al. 2009).

1.3.3 Kardiale Synkope

Eine weitere Kategorie bildet die kardiale Synkope. Hierbei unterscheidet man zwischen rhythmogenen Synkopen und Synkopen bei strukturellen Herzerkrankungen. Häufigste Ursache kardialer Synkopen sind Arrhythmien (Moya, Sutton et al. 2009; Go, Hylek et al. 2001). Die dadurch auftretenden hämodynamischen Behinderungen können zu einem kritischen Abfall der kardialen Auswurfleistung führen und damit zu einer Störung des zerebralen Blutflusses. Auch Störungen des Reizbildungs- und -leitungssystems, wie dies beim Sick-Sinus-Syndrom oder höhergradigen AV-Blockierungen der Fall ist, können eine kurze zerebrale Minderperfusion

zur Folge haben. Gelegentlich führen auch inadäquat aktivierte kardiale Defibrillatoren oder Schrittmacher-Dysfunktionen zu einer kardialen Synkope. Medikamente, wie zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika oder Antibiotika, die das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung bergen (Ebert, Liu et al. 1998), können ebenfalls rhythmogene Synkopen auslösen.

Ist der kardiale Output aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung oder aufgrund einer mechanischen Obstruktion verringert, spricht man von einer kardialen Synkope aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung. Häufig finden sich derartige Synkopen bei Patienten mit einer Kardiomyopathie, koronaren Herzerkrankung oder einer vorliegenden Herzinsuffizienz. Zu einer mechanischen Obstruktion kann es durch eine akute Verlegung einer Lungenarterie durch einen eingeschwemmten Embolus kommen oder durch einen Herzklappenfehler, wie beispielsweise bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose. Seltene Ursachen einer mechanischen Obstruktion können eine pulmonale arterielle Hypertonie, eine akute Aortendissektion oder eine Herzbeuteltamponade sein.

Einer kardialen Synkope liegt in den meisten Fällen eine ernsthafte bis akut lebensbedrohliche Ursache zugrunde, die es zu erkennen gilt, um umgehend adäquate Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können. Die 1-Jahres-Mortalität bei kardialen Synkopen ist höher als bei Synkopen anderer Genese. Auch das Risiko für einen plötzlichen Tod ist bei dieser Art von Synkope erhöht (Kapoor, Karpf et al. 1983; Kapoor 1990; Soteriades, Evans et al. 2002) (Abb. 2).

Aufgabe und Ziel des Behandlungsteams in der Notaufnahme ist es, Patienten mit einer vorliegenden Risikokonstellation, wie beispielsweise eine kardiale Synkope, schnell und sicher zu erkennen. Durch den gezielten Einsatz diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen kann der Krankheitsverlauf dieser Patienten verbessert werden.

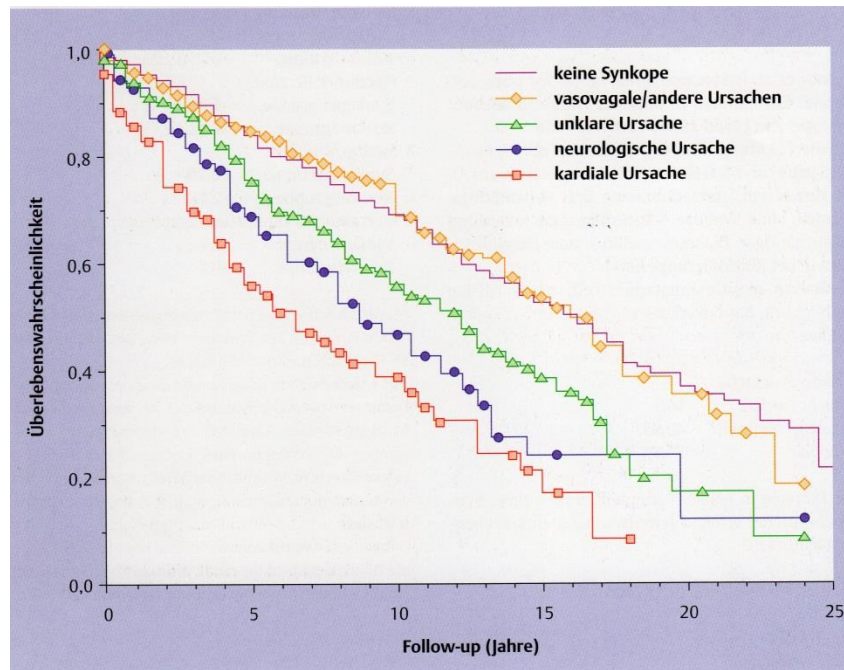


Abb.2: Gesamtüberleben im Langzeit-Follow-Up bei Patienten mit Synkope unterschiedlicher Genese im Vergleich zur Population ohne stattgehabter Synkope (Soteriades, Evans et al. 2002).

Im Jahr 2009 wurden von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die Leitlinien für die Diagnostik und das Management von Synkopen aktualisiert. Hier wurden unter anderem neben der überarbeiteten Klassifizierung der Synkopen Empfehlungen zu einer strukturellen Stufen-Diagnostik und spezialisierten Synkopen-Einheiten ausgesprochen (Moya, Sutton et al. 2009). Auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diehl, 2012) wurden im September 2012 hinsichtlich der Klassifizierung der Synkope grundlegend überarbeitet und eine Anpassung der Klassifizierung an die Leitlinien der European Society of Cardiology vorgenommen.

1.4 Diagnostik

Patienten, die eine Synkope erleiden, werden häufig mit dem Notarzt oder Rettungsdienst in die Notaufnahme gebracht. Nicht selten wird aber dem dort diensthabenden Arzt ein nahezu beschwerdefreier Patient vorgestellt. Trotzdem kann eine vital bedrohliche Ursache vorliegen. Diese Tatsache stellt hohe Anforderungen an den in der Notaufnahme tätigen Mediziner.

Deshalb sollten sich zu Beginn der Synkopenabklärung drei zentrale Fragen gestellt werden (Moya, Sutton et al. 2009):

- Liegt eine Synkope vor?
- Liegt eine kardiale Synkope vor?
- Liegen akute Komorbiditäten vor?

Mit Hilfe der unten dargestellten Basisdiagnostik, die schnell und einfach bei jedem Patienten in der Notaufnahme durchführbar ist, ist es möglich, in etwa der Hälfte der Fälle (Crane 2002; Croci, Brignole et al. 2002) obige Fragen zu beantworten und eine Diagnose zu stellen. Anschließend sollte eine erste Risikostratifizierung vorgenommen bzw. eine weiterführende, spezifischere Diagnostik veranlasst werden.

In der Notaufnahme sind neben der körperlichen Untersuchung die Erfassung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, transkutane Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur, Glasgow Coma Scale) und die Anfertigung eines 12-Kanal-EKGs obligater Bestandteil der Basisdiagnostik (Huff, Decker et al. 2007; Guldner, Langada et al. 2012).

In den Leitlinien nicht routinemäßig gefordert, bei älteren, multimorbiden Patienten jedoch bedeutsam ist die Bestimmung einiger Labor-Parameter in der Notaufnahme: Blutbild mit Hämoglobin und Leukozyten, die Elektrolyte Natrium und Kalium, Blutzuckerkonzentration, die Nierenretentionswerte Kreatinin und Harnstoff, der Entzündungsparameter C-reaktives und Troponin T als kardialer Biomarker (Moya, Sutton et al. 2009; Guldner, Langada et al. 2012; Christ and Greve 2013; Christ, Schmidt et al. 2013).

Mit dem Vorliegen dieser Parameter können wichtige Differentialdiagnosen (z. B. Hypoglykämie), sofort therapiebedürftige Elektrolytentgleisungen, Volumenmangel oder andere lebensbedrohliche Erkrankungen (Sepsis, ACS) verifiziert werden.

Einen sehr hohen diagnostischen Stellenwert bei der initialen Evaluierung nimmt das ärztliche Anamnesegespräch ein (Ebert et al., 2009). Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Umstände und fremdanamnestischen Angaben in Bezug auf die stattgehabte Synkope gelegt werden (Tabelle 1).

Vor dem Ereignis	Zum Zeitpunkt des Ereignisses	Fremdanamnese (Informationen von anwesenden Personen)	Medizinische Vorgeschichte
<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Aktivität <ul style="list-style-type: none"> Während oder nach einer körperlichen Belastung Während oder nach dem Aufstehen In liegender Körperposition Während oder unmittelbar nach der Miktio/Defäkation/Husten/Erbrechen/Schlucken Prodromi <ul style="list-style-type: none"> Schwindelgefühl Benommenheit Blässe Schweißausbruch Sehstörungen Wärme Umstände <ul style="list-style-type: none"> Längeres Stehen Stickige oder überfüllte Situation Postprandial Schmerzen oder Angstgefühl Interventionelle Eingriffe Bewegung des Kopfes 	<ul style="list-style-type: none"> Assoziierte Symptome (Palpitationen, Brustschmerz, in Schultern/Arme/Hals oder Rücken ausstrahlende Schmerzen; ziehende Rückenschmerzen; Bauchschmerzen; Atemnot; pleuritische Thoraxschmerzen; plötzliche Kopfschmerzen; Nackenschmerzen; Lähmungen; Meläna; Diarrhoe; Fieber; Schwäche etc.) Zeitverlauf der Symptome (kurz, andauernd, plötzlich etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> Sturz/Trauma <ul style="list-style-type: none"> Unfallmechanismus (plötzlich, wegsackend oder vornüberfallend) erst bewusstlos, dann Sturz (oder umgekehrt?) Dauer der Bewusstlosigkeit (Sekunden, Minuten) Bewegungen <ul style="list-style-type: none"> Ohne begleitende Bewegungen Zuckend oder tonisch-klonisch Dauer der begleitenden Bewegungen Assoziierte Symptome <ul style="list-style-type: none"> Hautfarbe (Blässe, Zyanose, Rötung etc.) Atemmuster während des Ereignisses Nach der Episode <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung des Bewusstseins <ul style="list-style-type: none"> Konfusion Dauer der Erholungsphase Assoziierte Symptome (Palpitationen, Brustschmerz, in Schultern/Arme/Hals oder Rücken ausstrahlende Schmerzen; ziehende Rückenschmerzen; Bauchschmerzen; Atemnot; pleuritische Thoraxschmerzen; Kopfschmerzen; Nackenschmerzen; Lähmungen; Meläna etc.) Diarrhoe, Fieber, Schwäche, Urin-/Stuhlinkontinenz, Zungenbiss Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Muskelschmerzen, Verletzungen 	<ul style="list-style-type: none"> Familienanamnese (plötzlicher Herztod, kongenitale Herzerkrankung, Bewusstlosigkeit von Familienmitgliedern etc.) Kardiovaskuläre Vorgeschichte (strukturelle Herzerkrankungen, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Dysrhythmien etc.) Neurologische Vorerkrankungen (Epilepsie, Parkinson, Demenz etc.) Metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung, etc.) Medikationen (inkl. Verordnete Medikation; „over the counter“ und „Substanzabusus“) Frühere Ereignisse (vorangehende Synkope, assoziierte Symptome, evtl. Vordiagnosen)

Tabelle 1: Elemente der Anamnese, die eine Einordnung der Synkope erleichtern/ermöglichen aus: „Differentialdiagnosen Innerer Krankheiten“, Thieme-Verlag (noch nicht erschienen)

Ziel ist es, mit diesen Angaben eine erste Evaluation der Synkopenart und eine Abgrenzung zu einem neurologischen Anfallsleiden vornehmen zu können.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Synkope aufgrund einer orthostatischen Hypotension ist der Orthostasetest ein weiterer Bestandteil der in der Notaufnahme durchzuführenden Basisdiagnostik (Moya, Sutton et al. 2009).

Zusätzliche Untersuchungen sollten nur bei nicht klärbaren Ursachen der Synkope nach initialer Evaluation veranlasst werden (Guldner, Langada et al. 2012). Weiterführende Bildgebung oder Funktionsdiagnostik sollten unter dem Aspekt des diagnostischen Nutzens und der dabei zusätzlich entstehenden Kosten nur indikationsbezogen durchgeführt werden (Guldner, Langada et al. 2012; Mendu, McAvay et al. 2009; Moya, Sutton et al. 2009). Als Beispiele hierfür wären zu nennen: Echokardiographie bei Verdacht auf strukturelle Herzerkrankung, cranielles CT bei Verdacht auf Hirnblutung, Röntgen-Thorax bei Verdacht auf Pneumonie, CT-Angiographie bei Verdacht auf Lungenembolie.

1.5 Aktueller wissenschaftlicher Stand

1.5.1 Synkopen-Einheiten

Geschuldet der Tatsache, dass Synkopen häufig sind und bei einem heterogenen Patientenkollektiv auftreten, es verschiedene Leitlinien unterschiedlicher Fachdisziplinen gibt und die breitgefächerten diagnostischen Tools nicht adäquat angewandt werden („Schrotschussdiagnostik“) (Brignole and Hamdan 2012), wurden verschiedene Modelle entwickelt, betroffene Patienten besser zu versorgen. Diese werden allgemein als Synkopen-Einheiten bezeichnet. Dabei wurden unterschiedliche Ansätze verfolgt: Schulungen und Expertise des an der Erstevaluierung beteiligten medizinischen Personals, Entwicklung interdisziplinärer Behandlungskonzepte und Generierung spezifischer Behandlungspfade (Parry, Frearson et al. 2008). Die Patienten sollten in diesen spezialisierten Einheiten von der initialen Evaluierung bis zum Follow-Up von einem Behandlungsteam aus Ärzten und Pflegepersonal

betreut werden, das Schlüsselqualifikationen in den Gebieten der Notfallmedizin, Kardiologie, Neurologie und Geriatrie aufweist. Neben kontinuierlichem Blutdruck- und EKG-Monitoring sollten die Synkopeneinheiten jederzeit Zugang zu spezifischen diagnostischen Tests, wie Echokardiographie, CT, MRT, elektrophysiologische Untersuchungen oder EEG haben, aber auch auf therapeutische Interventionen, wie Schrittmacherimplantation oder Herzkatheteruntersuchung zurückgreifen können (Brignole and Hamdan 2012).

In einem in den USA praktizierten Modell profitieren jene Patienten von einer solchen Einheit, deren Synkopenursache in der Notaufnahme nicht geklärt werden konnte und die ein mittleres Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses haben (Shen, Decker et al. 2004). Diese Synkopeneinheit wird durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam besetzt und ist mit synkopenspezifischem Equipment, wie Telemetrie, Beat-to-Beat-Blutdruckmessung und Kipptisch, ausgestattet.

Eine andere Möglichkeit, eine sichere Risikostratifizierung durchzuführen und kosteneffektiver zu arbeiten ist das standardisierte Vorgehen nach Algorithmen, die an ein Web-basiertes interaktives Entscheidungstool geknüpft sind. Die Software orientiert sich an den ESC-Guidelines und unterstützt den behandelnden Arzt, den empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Standards zu folgen (Brignole and Hamdan 2012).

All diese Modelle haben die Intention, die Ursache der Synkope bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren im Hinblick auf ein besseres Outcome sicher zu diagnostizieren, insgesamt die Hospitalisierungsrate zu senken und die Krankenhausverweildauer zu verkürzen, was letztendlich Kostenersparnis und effiziente Ressourcenallokation bedeutet (Shen, Decker et al. 2004; Parry, Frearson et al. 2008).

1.5.2 Clinical decision rules

Weitere Hilfsmittel für die initiale Evaluation und Risikostratifizierung der Synkope sind „Clinical decision rules“. Hier wird unter Verwendung definierter Parameter ein Punktescore ermittelt, der unterstützt, das Risiko

des Auftretens eines Endpunktes innerhalb eines definierten Zeitraums mit möglichst hoher Genauigkeit vorherzusagen.

In verschiedenen Arbeitsgruppen wurden anhand größerer Studien beispielsweise der OESIL-Risk Score (Colivicchi, Ammirati et al. 2003), die San Francisco Syncope rules (Quinn 2007), der EGSYS-Score (Sun, Derosé et al. 2009) oder die ROSE-rules (Reed, Newby et al. 2010) entwickelt. Als Parameter gehen Alter, Geschlecht, EKG-Bewertung oder Labor-Parameter, wie beispielsweise Hämatokrit, Troponin oder BNP ein. Mithilfe dieser Scores sollten in der Notaufnahme Patienten mit einer Risikokonstellation detektiert werden und Aussagen zur Kurz- oder Langzeit-Prognose getroffen werden (Moya, Sutton et al. 2009).

Die Boston-Kriterien, die im Jahr 2007 von der Arbeitsgruppe um S. A. Grossman entwickelt wurden, sind ein aus 8 Kategorien bestehendes Risikostratifizierungsinstrument, mit dessen Hilfe in der Notaufnahme diejenigen Patienten identifiziert werden sollen, die ein erhöhtes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis innerhalb 30 Tage nach Indexvorstellung haben (Grossman, S. A., Fisher, C., et al 2007). Im Umkehrschluss sollten auch jene Patienten detektiert werden, die kein Risiko aufweisen und sicher nach Hause entlassen werden können (Grossman, Bar et al. 2012). In dieser Decision rule finden u. a. anamnestische Angaben (positive Familienanamnese, kardiale Vorerkrankungen), die Wahrscheinlichkeit eines zerebrovaskulären Ereignisses, die aktuelle Beschwerdesymptomatik und in der Notaufnahme erhobene, persistierend abnorme Vitalparameter Berücksichtigung (siehe Abb.3).

Boston Kriterien zur Evaluation von Synkopenpatienten

Aufnahmeindikation ist individualisiert zu prüfen – Kriterien nur unterstützend!

Bei Zutreffen eines Kriteriums ist mit unerwünschten Ereignissen zu rechnen. Deshalb ist eine stationäre Aufnahme empfehlenswert.

- o **Zeichen und Symptome eines akuten Koronarsyndroms**
 - Thoraxschmerzen mit wahrscheinlich kardialer Genese
 - Ischämie-typische EKG-Veränderungen (ST-Elevation; ST-Senkung um $<0,1$ mV)
 - Andere EKG-Veränderungen, z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/-flattern, ST-Veränderungen
 - Dyspnoe
- o **Anamnese einer Herzerkrankung**
 - Anamnese einer KHK (inklusive Q-Welle im EKG), hypertrophe und dilatative Kardiomyopathie
 - Herzinsuffizienz oder LV-Dysfunktion in der Anamnese
 - Ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern in der Anamnese
 - Schrittmacherimplantation
 - ICD-Implantation
 - Antiarrhythmische Medikation prähospital durch Notarzt gegeben, ausgenommen β -Blocker und Calcium-Antagonisten
- o **Plötzlicher Tod in der Familie**
 - Verwandter ersten Grades mit plötzlichem Tod, HOCM, Brugada-Syndrom oder Long-QT-Syndrom
- o **Herzklappenerkrankung**
 - Herzgeräusch anamnestisch oder bei körperlicher Untersuchung
- o **Hinweise für Reizleitungsstörung**
 - Multiple synkopale Episoden in den letzten 6 Monaten
 - Tachykarde Herzrhythmusstörungen in der Anamnese
 - Synkope bei körperlicher Belastung
 - QT-Intervall > 500 ms
 - AV-Block zweiten und dritten Grades oder intraventrikulärer Block
- o **Volumenmangel**
 - Gastrointestinale Blutung (anamnestisch oder positiver Hämoccult)
 - Hämatokrit $< 30\%$
 - Zeichen der Dehydratation, die in der Notaufnahme nicht korrigiert werden konnten
- o **Persistierend abnorme Vitalparameter in der Notaufnahme (mehr als 15 Minuten) bzw. Notwendigkeit von Vasopressoren oder externem Schrittmacher**
 - Atemfrequenz $> 24/\text{min}$
 - O_2 -Sättigung $< 90\%$
 - Herzfrequenz $< 50/\text{min}$ oder $> 100/\text{min}$ bei Sinusrhythmus
 - Blutdruck systolisch < 90 mmHg
- o **Zerebrovaskuläres Ereignis**
 - Primär Hinweis auf akute zerebrovaskuläre Erkrankung
- o **Schwere Infektion bzw. Sepsis**

Modifikation nach Grossman SA et al. J Emerg Med 2007

Abb.3: Checkliste des Klinikum Nürnberg mit den Boston-Kriterien - Risikofaktoren für das Auftreten unerwünschter Ereignisse innerhalb 30 Tage nach stattgehabter Synkope (modifiziert nach Grossman, S. A., Fisher, C. et al 2007).

Der hohe Anteil an unerwünschten Ereignissen (Guldner, Langada et al. 2012) und die ungünstige, insbesondere mit einer kardialen Synkope assoziierten Prognose (Kapoor and Hanusa 1996) erfordern ein diagnostisches bzw. prognostisches Tool mit einer hohen Genauigkeit. Die genannten clinical decision rules sind in den jeweiligen Evaluierungsstudien vielversprechend, zeigen in Validierungsstudien an anderen Zentren jedoch erhebliche Schwächen. Gefragt ist deshalb ein einfaches Instrument, das in den routinemäßigen Ablauf in einer Notaufnahme ohne größeren Aufwand, zusätzliche Kosten und ohne Zeitverlust integriert werden kann. Die einfachste Methode wäre daher sicherlich die Verwendung eines Labortests, mit dem Patienten, die eine Synkope mit einem erhöhten Risiko aufweisen, verlässlich identifiziert werden können.

1.6 Kardiale Biomarker

Besonders im Bereich der Notfall- und Intensivmedizin sind Biomarker ein fester Bestandteil bei der Diagnostik akut bedrohlicher Ereignisse (z. B. Sepsis, Myokardinfarkt, Lungenembolie) oder werden zur Verlaufsbeurteilung und als Risikostratifizierungsinstrument hinzugezogen (Shapiro, Trzeciak et al. 2009; Brunner, Blankenberg 2013). Da diese Laborparameter häufig vor dem Auftreten spezifischer Beschwerden frühzeitig im Blut nachweisbar sind, können sie zur Ergänzung oder Objektivierung des klinischen Beschwerdebildes herangezogen werden. Ein idealer Biomarker sollte nicht nur organ-, sondern vor allem krankheitsspezifisch sein und damit eine hohe Spezifität aufweisen (Brunner, Blankenberg 2013). Umgekehrt kann mit einer hohen Sensitivität und einem hohen negativ prädiktivem Wert des Biomarkers eine Erkrankung oder ein Risiko nahezu ausgeschlossen werden (Torbicki, Perrier et al. 2008, Reichlin, Schindler et al. 2012). Die kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP sind kardiospezifisch und können bei moderat erhöhten Serum- oder Plasmakonzentrationen auch von differentialdiagnostischer Bedeutung sein (Brunner, Blankenberg 2013).

1.6.1 Troponin T hoch sensitiv

Das kardiale Troponin ist ein strukturelles Protein der Kardiomyozyten und bei Schädigung dieser Zellen in einer erhöhten Konzentration im Blut zu finden (Twerenbold, Reichlin et al. 2011). Erhöhte Troponin-Werte sind zwar kardiospezifisch, aber nicht ausschließlich bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu finden. Erhöhte Troponinkonzentrationen im Blut können auch bei Sepsis, Hypovolämie, hypertensiver Krise, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Myokarditis, Myokardkontusion und Nierenversagen feststellbar sein (Hamm, Bassand et al. 2011; Baker, Reinhold et al. 2011; King, Codish et al. 2005, Dierkes, Domrose et al. 2000, ver Elst, Spapen et al. 2000, Korff, Katus et al. 2006). Um eine akute von einer chronischen Myokardschädigung unterscheiden zu können, ist es wichtig, den Verlauf der Troponin-Spiegel zu betrachten, also ob es zu einem Anstieg oder Abfall der Troponin-Konzentrationen im Verlauf kommt (Twerenbold, Reichlin et al. 2011). Eine geringe Schädigung der Herzmuskelzellen hat ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen, während bei einer großen Anzahl geschädigter Kardiomyozyten häufig ein akuter Myokardinfarkt, eine Myokarditis oder Takotsubo-Kardiomyopathie zugrunde liegen (Twerenbold, Reichlin et al. 2011).

1.6.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Das „Brain Natriuretische Peptid“ (BNP) ist ein Peptidhormon, das von den Kardiomyozyten vor allem im linken Ventrikel sezerniert wird und den Gefäßtonus und die Nierenfunktion reguliert. Als Antwort auf hämodynamischen Stress und eine erhöhte Wandspannung, verursacht durch eine erhöhte Volumenbelastung oder einen erhöhten Druck in den Herzkammern, findet man im Blut erhöhte Plasmaspiegel des B-Typ natriuretischen Peptids. Als potenter Vasodilatator reguliert BNP auch die myokardiale Blutversorgung. Ursächlich für eine vermehrte Volumen- oder Druckbelastung der Ventrikel können eine Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, eine hypertensive Krise oder eine Myokarditis sein (Kinnunen, Vuolteenaho et al. 1993; Haaf, Balmelli et al. 2011). Aber nicht nur beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz können erhöhte NT-proBNP-Spiegel im Blut nachgewiesen werden. Bereits in der frühen Akutphase eines Myokardinfarktes sind deutlich erhöhte BNP-Konzentrationen im Blut zu

finden, die mit der ventrikulären Volumenbelastung korrelieren (Tateishi, Masutani et al. 2000; Morita, Yasue et al. 1993; Goetze, Gore et al. 2004)

Da der aminoterminaler Teil von pro-BNP in adäquater Menge sezerniert wird, er aber eine längere Halbwertszeit als BNP hat, ist die Detektionsrate einer frühen linksventrikulären Dysfunktion höher (Hunt, Yandle et al. 1995). Es konnte unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen gezeigt werden, dass die BNP-Spiegel mit der Schwere der Herzinsuffizienz und der Sterblichkeit der Patienten korrelieren (Omland, Aakvaag et al. 1996; Tsutamoto, Wada et al. 1997; Harrison, Morrison et al. 2002; Maisel, Krishnaswamy et al. 2002). Allerdings sind die Natriuretischen Peptide nicht geeignet, eine verlässliche Aussage zur Ursache der kardialen Funktionsstörung zu machen (Pfister, Tan et al. 2008).

Auch bei Verdacht auf das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes konnte gezeigt werden, dass das NT-proBNP eine hohe Aussagekraft als prognostischer Marker und Prädiktor für die Mortalität der betroffenen Patienten hat (Haaf, Balmelli et al. 2011).

Die Zuhilfenahme der cTnT- und NT-proBNP-Spiegel im Plasma könnte bei der Diagnostik von Synkopen hilfreich sein, um zwischen einer kardialen und nicht kardialen Ursache der Synkope differenzieren zu können (Reed, Newby et al. 2010; Tanimoto, Yukiiri et al. 2004; Pfister, Diedrichs et al. 2009).

Fragestellung und Zielsetzung

Fragestellung

Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, wie sich die kardialen Biomarker kardiales Troponin T high-sensitive und NT-proBNP bei Patienten mit Synkope als Prädiktoren eignen, das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses innerhalb 30 Tage nach Vorstellung in der Notaufnahme aufzuzeigen.

Bei der Untersuchung der Plasma-Spiegel wurde auch der Aspekt beleuchtet, ob die Biomarker cTnT hs und NT-proBNP zur Klärung der kardialen Genese der stattgehabten Synkope herangezogen werden können bzw. ob erhöhte Plasma-Spiegel der Biomarker ausschließlich bei einer kardialen Synkope zu finden sind.

Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der kardialen Biomarker kardiales Troponin T high-sensitive und NT-proBNP im Zusammenhang mit der Diagnostik, Risikostratifizierung und 30-Tage-Vorhersage für unerwünschte Ereignisse nach Vorstellung in der Notaufnahme wegen Synkope herauszuarbeiten. Mit der routinemäßig eingesetzten Bestimmung der Biomarker in der Notaufnahme sollte das Outcome und die Prognose der betroffenen Patienten verbessert werden, indem die richtige Diagnose frühestmöglich gestellt wird, Risikopatienten sicher erkannt und einer adäquaten Behandlung zugeführt werden. Als Konsequenz dieser primären Zielstellung ergibt sich als sekundäres Ziel eine Senkung der Krankenhauskosten und der Krankenhausaufenthaltsdauer durch das Erkennen sowohl von Risikopatienten als auch solchen, die kein Risiko für unerwünschte Ereignisse aufweisen und sicher in die ambulante Behandlung entlassen werden können.

2. KAPITEL: PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Diese prospektive Beobachtungsstudie erfolgte im Zeitraum vom 17. Juli 2011 bis 31. Oktober 2011. Dabei wurden konsekutiv 408 Patienten eingeschlossen, die sich wegen einer Synkope oder Beinahe-Synkope in der Zentralen Notaufnahme am Klinikum Nürnberg Süd vorstellten. Bei allen Patienten wurde eine Basisdiagnostik durchgeführt, wozu die ärztliche Untersuchung, die Bestimmung der Vitalparameter, ein 12-Kanal-EKG, einschließlich Anamnese, sowie eine Blutentnahme gehören. Es wurden keine Interventionen bei der Diagnostik oder im Behandlungsablauf durchgeführt. Die Analyse der Patientendaten erfolgte retrospektiv. Das Studienvorhaben erhielt von der Ethik-Kommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ein positives Votum (EK_No. 4495-CH; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01916070).

2.2 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten, die älter als 18 Jahre waren und sich wegen einer Synkope in der Notaufnahme vorstellten, in die Studie eingeschlossen. Zudem mussten die Kriterien einer Synkope bzw. Beinahe-Synkope, nämlich ein vorübergehender Verlust oder Beinahe-Verlust des Bewusstseins aufgrund einer kurzzeitigen globalen zerebralen Minderperfusion, erfüllt sein.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die die Kriterien einer Synkope nicht erfüllt haben, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Dies betraf folgende nicht synkopale Beschwerdebilder, die mit einer Bewusstlosigkeit einhergehen können:

- Epileptischer Anfall/Krampfanfall
- Metabolische Störung, z. B. Hypoglykämie
- Hypoxämie
- Hypertensive Entgleisung
- Funktionale Synkope (Psychogene Pseudosynkope)
- Intoxikation
- Schlaganfall
- Schädel-Hirn-Trauma
- Drop Attack

Patienten, bei denen keine Blutentnahme vorgenommen werden konnte oder bei denen nur einer der beiden kardialen Biomarker kardiales Troponin T high-sensitive oder NT-proBNP vorlag, wurden ebenfalls von der Datenanalyse ausgeschlossen.

2.4 Methoden

2.4.1 Laborparameter

Bei allen Patienten wurden bei Vorstellung in der Notaufnahme neben den routinemäßig erhobenen Laborparametern, wie Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl), Elektrolyte (Natrium, Kalium), Gerinnungsparameter (Quick, INR), Glukose und Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) die kardialen Biomarker kardiales Troponin T high-sensitive und NT-proBNP bestimmt.

2.4.2 Vitalparameter

Ebenso wurden bei allen vorstellig gewordenen Patienten die Vitalparameter, wie nicht invasiver systolischer und diastolischer Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und die tympanal gemessene Körpertemperatur dokumentiert.

2.4.3 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-EKG wurde bei allen Patienten routinemäßig in der Notaufnahme angefertigt und strukturiert ausgewertet. Folgende EKG-Parameter wurden auf Abweichungen untersucht: (Sun, Thiruganasambandamoorthy et al. 2012), (Anderson and O'Callaghan 2012), (Costantino, Perego et al. 2008)

- Herzfrequenz (<50 oder >100 Schläge pro Minute)
- Herzrhythmus (Vorhofflimmern, supraventrikuläre, ventrikuläre Tachykardie)
- atrioventrikuläre Überleitungszeit (PQ-Zeit >200 ms)
- Breite und Konfiguration des Kammerkomplexes (QRS-Komplex >120 ms)
- QT-Zeit bzw. frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc-Zeit >500 ms)
- ST-Strecken (Hebung, Senkung, T-Negativierung)
- Vorliegen einer Ionenkanal-Erkrankung

2.4.4 Ärztliche Untersuchung

Der zuständige diensthabende Arzt in der Zentralen Notaufnahme führte neben der allgemeinen Anamnese, die sich zunächst auf die medizinische Vorgeschichte des Patienten bezog, eine Synkopen-spezifische Anamnese durch, wobei vor allem nach Art und Dauer der Bewusstlosigkeit und auf Prodromi, wie Schwarzwerden vor den Augen, Schweißausbrüche, Benommenheit, etc. und die Situation, in der sich der Patient beim Einsetzen der vorübergehenden Bewusstlosigkeit befand, eingegangen wurde. Anschließend wurde eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt.

2.4.5 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Für das Erfassen von Komorbiditäten wurde der Charlson Komorbiditätsindex herangezogen, in dem folgende Krankheitsbilder aufgeführt sind (Charlson, Pompei et al. 1987):

- Herzinfarkt in der Anamnese
- Herzinsuffizienz
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Demenz
- Chronische Lungenerkrankung
- Kollagenose
- Ulkuskrankheit
- Lebererkrankung leicht, mäßig schwer oder schwer
- Diabetes mellitus ohne und mit Endorganschäden
- Solide Tumoren ohne und mit Metastasennachweis
- Nierenerkrankung mäßig oder schwer
- Leukämie
- Lymphom
- AIDS

Darüber hinaus wurden allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dysrhythmien und das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung erfasst (Sun, Thiruganasambandamoorthy et al. 2012).

2.4.6 Finale Diagnose

Unter Berücksichtigung aller erhobenen Befunde während des Klinikaufenthaltes und im Verlauf von 30 Tagen, der Synkopenanamnese und der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, einschließlich Medikamentenanamnese, wurde retrospektiv durch zwei unabhängige, erfahrene Mediziner 1.) die Feststellung getroffen, ob es sich um eine Synkope mit vollständiger Bewusstlosigkeit oder eine Beinahe-Synkope handelt, 2.) die finale Diagnose erhoben und einer der vier Kategorien zugeordnet (Moya, Sutton et al. 2009; Christ and Greve 2013):

- Neural vermittelte Reflexsynkope
- Synkope aufgrund einer orthostatischen Hypotension

- Kardiale Synkope
- Unklare Synkope

2.4.7 Endpunkte

Als primäre Endpunkte nach 30 Tagen wurden nachfolgende unerwünschte Ereignisse und Interventionen definiert (Grossman, Fischer et al. 2007; Quinn, Stiell et al. 2004; Reed, Newby et al. 2010; Guldner, Langada et al. 2012; Sun, Thiruganasambandamoorthy et al. 2012):

2.4.7.1 Kardiale Endpunkte wurden definiert als:

- Myokardinfarkt
- Vorhofflimmern mit Kardioversion
- Schrittmacher/ICD-Implantation
- Reanimation
- Klappenvitien/Stenosen (OP-bedürftig)
- Ventrikuläre Tachykardie
- Perkutane Koronarintervention oder Notwendigkeit einer aortokoronaren Bypassintervention
- Absolute Tachyarrhythmie ohne Kardioversion (nur bei tachykardieinduzierter Herzinsuffizienz)
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Herzinsuffizienz

2.4.7.2 Nicht kardiale Endpunkte wurden definiert als:

- Endoskopie mit Intervention
- Bluttransfusion
- Aortendissektion
- Lungenembolie
- Schlaganfall (frischer ischämischer oder hämorrhagischer Insult)
- Schädel-Hirn-Trauma
- Subarachnoidalblutung
- Schwere Infektion
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Akutes Nierenversagen

2.4.7.3 Weitere Endpunkte:

- Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen
- Andere lebensbedrohliche Zustände
- Medikamenteninduzierte Synkope
- Plötzlicher Tod

2.4.8 Follow-Up

Dreißig Tage nach Indexvorstellung in der Notaufnahme wurde bei allen Patienten ein Follow-Up durchgeführt. Dieses erfolgte in Form eines strukturierten Fragebogens mit Angaben zu den oben dargestellten Endpunkten. Die Informationen für das Follow-Up wurden zum einen durch Einsichtnahme in die elektronische Krankenakte im klinikinternen Informationssystem und zum anderen durch den Patienten selbst, mündlich per Telefonat oder schriftlich per Brief, eingeholt.

2.4.9 Laboranalyse

Die Blutproben für die Laboranalyse der kardialen Biomarker NT-proBNP und kardiales Troponin T high-sensitive wurden in Serum- oder Plasmaröhrchen im Rahmen der Routineblutentnahme in der Notaufnahme gewonnen.

2.4.9.1 Kardiales Troponin T high-sensitive

Troponin T wurde mit dem hochsensitiven Troponin T Test der Firma Roche im Plasma auf dem Immunanalysator cobas e411 im Zentrallabor des Klinikums Nürnberg gemessen. Der Messbereich für kardiales Troponin T hs liegt zwischen 0,003-10 ng/mL, der Cut-off wird mit 0,1 ng/mL angegeben. (siehe Anhang).

2.4.9.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

NT-proBNP wurde mit dem proBNP II Test der Firma Roche im Plasma auf dem Immunanalysator cobas e411 im Zentrallabor des Klinikums Nürnberg gemessen. NT-proBNP-Werte sind alters- und geschlechtsabhängig und müssen zur Interpretation im Kontext zu Anamnese und Klinik gesehen werden. Der Messbereich liegt zwischen 5-35000 pg/mL. Ein Cut-off wird bei einer Konzentration von 125 pg/mL empfohlen (Di Serio, Ruggieri et al. 2005; Thygesen, Mair et al. 2012) (siehe Anhang). Ein Teil der nachfolgenden Analysen, insbesondere der Vergleich von Patientengruppen,

wurde mit dem aktuell empfohlenen Cut-off von 300 pg/mL durchgeführt (Thygesen, Mair et al. 2012).

2.4.10 Statistik

Die zur Analyse und graphischen Darstellung herangezogenen Daten wurden in einer SPSS-Datenbank (SPSS Inc., PASW Statistics 18) erfasst. Das Patientenkollektiv wurde im Rahmen einer deskriptiven Analyse dargestellt.

Alle Parameter wurden auf Normalverteilung überprüft. Dies erfolgte mit den Testverfahren nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk. Bei normalverteilten, kategorialen Werten wurden die statistischen Verfahren Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher angewandt.

Bei Nichtnormalverteilung kam das nicht parametrische statistische Verfahren Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zur Anwendung.

Die Tests auf Signifikanz erfolgten immer zweiseitig, eine Signifikanz wird bei $p < 0,05$ angenommen. Da auf die Korrektur für multiples Testen verzichtet wurde, dienen die dargestellten p-Werte zur Hypothesengenerierung und Sichtbarmachung von Unterschieden. Die p-Werte sind nicht nach Bonferroni korrigiert und deshalb nicht als Signifikanztests im engeren Sinne zu verstehen.

Zur Darstellung des Qualitätsmaßes der diagnostischen und prognostischen Anwendbarkeit der Biomarker Troponin T und NT-proBNP wurden die Receiver operating characteristics (ROC)-Kurve angewandt und die Area under Curve (AUC) sowie Sensitivitäten und Spezifitäten verwendet.

Die prognostische Bedeutung verschiedener Parameter hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wurde anhand der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier visuell dargestellt.

Mittels des Cox-Regressions-Modells wurden univariate und multivariate Analysen hinsichtlich möglicher unabhängiger Prognosefaktoren durchgeführt. Die Odds Ratio der multivariaten Faktorenanalyse wurde mittels Forest Plot visualisiert.

3. KAPITEL: ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 17. Juli bis 31. Oktober 2011 stellten sich 408 Patienten (3,17 % aller Vorstellungen in der Notaufnahme in diesem Zeitraum) mit dem Symptomenkomplex Synkope in der Notaufnahme am Klinikum Nürnberg, Standort Süd, vor. Davon erfüllten 397 Patienten die Einschlusskriterien einer Synkope oder Beinahe-Synkope. Bei 243 Patienten wurden sowohl cTnT hs- als auch NT-proBNP-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Notaufnahme bestimmt. Bei zwei Patienten konnte kein Follow-Up erhoben werden, so dass insgesamt 241 Patientenfälle in die Datenanalyse eingingen (Abb. 4).

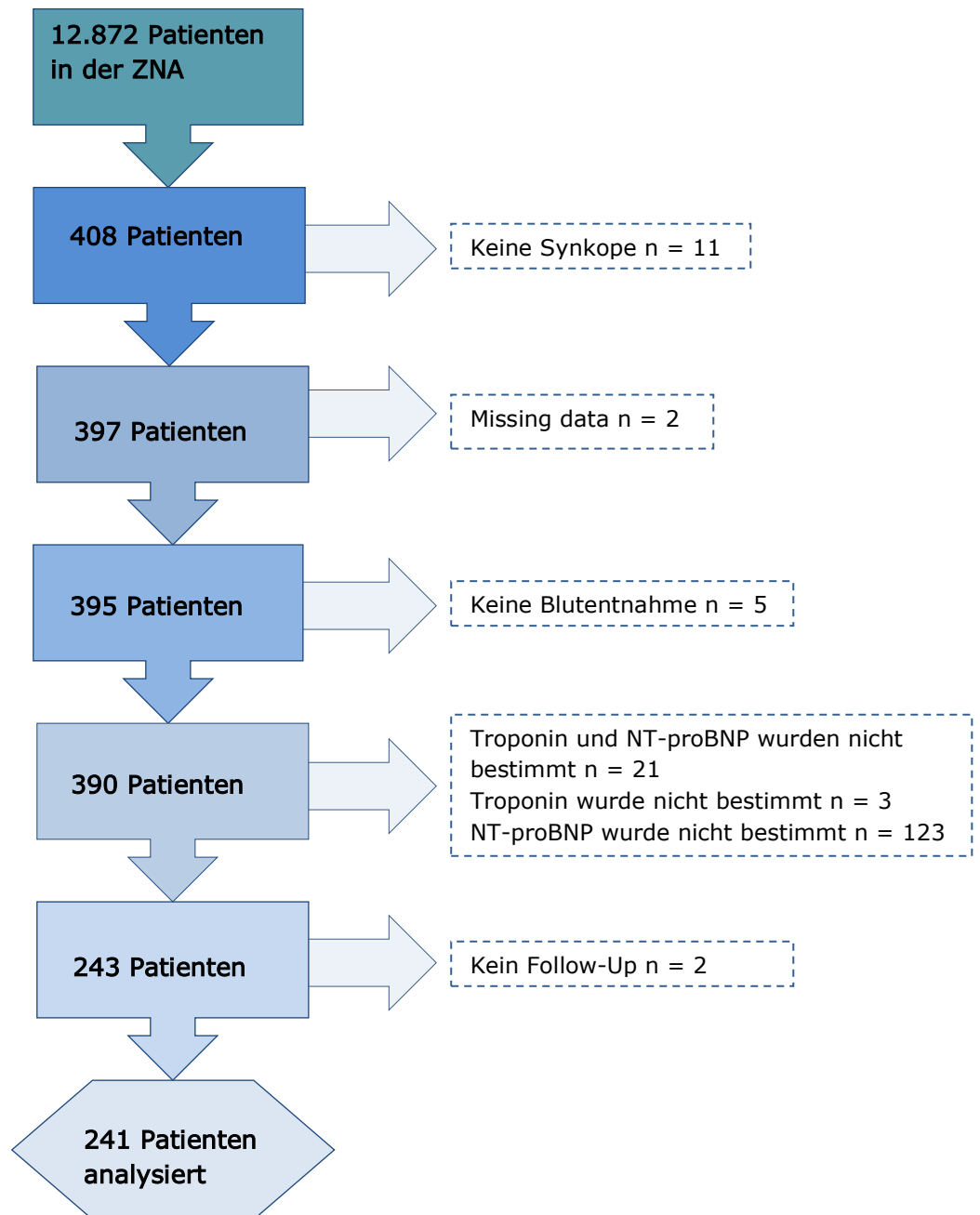


Abb.4: Auswahl des Patientenkollektivs nach den STARD-Kriterien

3.2 Demographie und Vitalparameter

3.2.1 Alter und Geschlecht

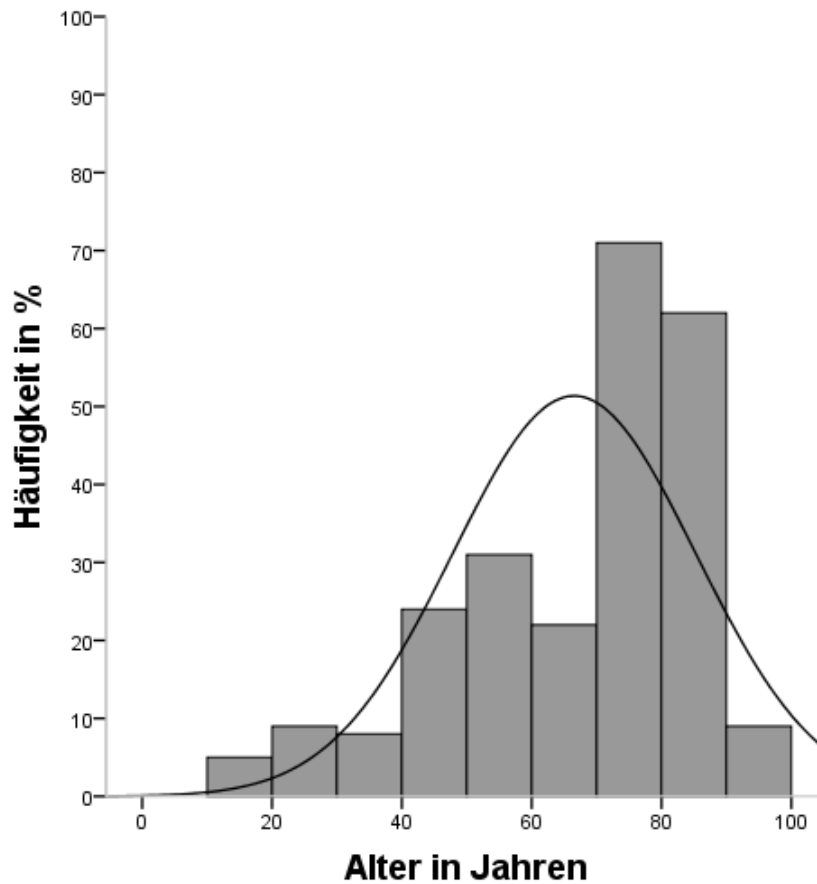


Abb. 5: Darstellung der Altersverteilung mit Normalverteilungskurve

Der Altersgipfel lag bei dem untersuchten Patientenkollektiv zwischen 70 und 90 Jahren (Median 72), der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste Patient 95 Jahre alt. 67 Patienten (28 %) waren zwischen 71 und 80 Jahren alt, 63 Patienten (26 %) waren älter als 80 Jahre.

Der Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv lag bei 57 % (n = 137).

3.2.2 Vital- und Laborparameter

Parameter	Gesamtkollektiv	Patienten mit EP (n = 87; 36 %)	Patienten ohne EP (n = 154; 64 %)	p =
Medianes Alter (IQR)	72 (IQR: 55-81)	77 (IQR: 68-84)	70 (IQR: 48-78)	< 0,001
Männliches Geschlecht	136 (56,4 %)	53 (60,9)	84 (54,5 %)	0,291
Erstereignis Synkope	75 (31,1 %)	22 (25,3)	53 (34,4 %)	0,002
Vitalparameter, Median (IQR)				
Herzfrequenz, pro Minute	76 (IQR: 65-87)	85 (IQR: 65-100)	72 (IQR: 63-81)	< 0,001
RR systolisch, mmHg	135 (IQR: 120-152)	134 (IQR: 115-149)	136 (IQR: 122-154)	0,093
RR diastolisch, mmHg	75 (IQR: 66-83)	74 (IQR: 63-82)	76 (IQR: 67-84)	0,196
Atemfrequenz, pro Minute	16 (IQR: 14-18)	17 (IQR: 15-19)	16 (IQR: 55-81)	0,040
Sauerstoffsättigung, %	98 (IQR: 96-100)	96 (IQR: 94-98)	98 (IQR: 97-100)	< 0,001
Körpertemperatur, °C	36,6 (IQR: 36,2-36,8)	36,6 (IQR: 36,3-36,8)	36,5 (IQR: 36,2-36,8)	0,182
Laborparameter, Median (IQR)				
Leukozyten	8,1 (IQR: 6,5-9,7)	8,6 (IQR: 6,5-11,5)	7,9 (IQR: 6,6-9,3)	0,036
Hämoglobin, mg/dl	13,4 (IQR: 12,2-14,7)	13,1 (IQR: 11,5-14,6)	13,65 (IQR: 12,8-14,7)	0,006
Blutzucker, mg/dl	125 (IQR: 55-81)	138 (IQR: 118-190)	120 (IQR: 104-147)	< 0,001
Natrium, mmol/l	135 (IQR: 134-137)	135 (IQR: 132-137)	136 (IQR: 134-137)	0,002
Kalium, mmol/l	3,9 (IQR: 3,6-4,2)	4 (IQR: 3,6-4,4)	3,85 (IQR: 3,6-4,2)	0,119
Kreatinin, mg/dl	1,05 (IQR: 0,83-1,35)	1,21 (IQR: 1,01-1,82)	0,95 (IQR: 0,81-1,23)	< 0,001
cTnT hs, ng/mL	< 0,014 (IQR: < 0,014-0,029)	0,029 (IQR: < 0,014-0,054)	< 0,014 (IQR: < 0,014-0,015)	< 0,001
NT-proBNP, pg/ml	324 (IQR: 86-1505)	1288 (IQR: 357-3557)	163 (IQR: 57-689)	< 0,001

Tab. 2: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs und der Gruppen mit und ohne Endpunkt (EP); IQR=Interquartile Range

Das Gesamtkollektiv war im Median 72 Jahre alt. Bei einem Drittel aller Patienten war die zur Vorstellung in der Notaufnahme führende Synkope ein Erstereignis. Die mittlere Herzfrequenz lag bei 76 Schlägen pro Minute, der Blutdruck lag bei 135/75 mmHg. Die Laborparameter lagen im Referenzbereich, der mediane Wert für cTnT hs lag unterhalb der oberen Normgrenze von 0,014 ng/mL, die NT-proBNP-Spiegel waren mit 324 pg/mL diskret erhöht.

Bei nur einem Viertel der Patienten mit einem Endpunkt handelte es sich bei der stattgehabten Synkope um ein Erstereignis, während dies bei 34% der Patienten ohne Endpunkt der Fall war.

Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Endpunkt nach 30 Tagen zeigte sich ein deutlicher Unterschied im medianen Alter (Patienten mit Endpunkt 77 Jahre vs. Patienten ohne Endpunkt 70 Jahre).

Die mediane Krankenhausverweildauer betrug bei Patienten mit Endpunkt 7 Tage vs. 1 Tag bei Patienten ohne Endpunkt ($p < 0,001$) bei einer Gesamthospitalisierungsrate von 88,4 % (bei Patienten mit einem Endpunkt 99 % vs. 82,5 % bei Patienten ohne Endpunkt; $p < 0,001$).

Bei den Laborparametern fanden sich ebenfalls deutliche Unterschiede für die Konzentrationen von Kreatinin, Blutzucker, cTnT hs und NT-proBNP zwischen den Gruppen mit und ohne Endpunkt

3.2.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Parameter	Gesamt-kollektiv (n=241)	Patienten mit EP (n=87)	Patienten ohne EP (n=153)	p =
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Bekannte KHK, %	46 (19)	21 (24)	25 (16)	0,134
Arterielle Hypertonie, %	157 (65)	69 (79)	88 (57)	= 0,001
Arrhythmie, %	60 (25)	35 (40)	25 (16)	< 0,001
Komorbiditäten (Charlson Komorbiditätsindex)				
Herzinfarkt, %	33 (13,7)	20 (23,0)	13 (8,4)	0,002
Herzinsuffizienz, %	61 (25,3)	35 (40,2)	26 (16,9)	< 0,001
pAVK, %	14 (5,8)	7 (8)	7 (4,5)	0,265
Zerebrovaskuläre Erkrankung, %	33 (13,7)	14 (16,1)	19 (12,3)	0,415
Demenz, %	26 (10,8)	13 (14,9)	13 (8,4)	0,118
Chronische Lungenerkrankung, %	30 (12,4)	16 (18,4)	14 (9,1)	0,036
Kollagenose, %	0	0	0	
Ulkuskrankheit, %	12 (5)	7 (8)	5 (3,2)	0,100
Lebererkrankung, %	5 (2,1)	3 (3,4)	2 (1,2)	0,200
Diabetes mellitus, %	67 (27,8)	30 (34,5)	37 (24)	0,194
Hemiplegie, %	5 (2,1)	2 (2,3)	3 (1,9)	0,854
Nierenerkrankung, %	87 (36,1)	45 (51,7)	42 (27,2)	< 0,001
Tumorerkrankung, %	35 (14,6)	16 (18,4)	19 (12,3)	0,025
Leukämie, %	1 (0,4)	1 (1,1)	0	0,182
Lymphom, %	5 (2,1)	2 (2,3)	3 (1,9)	0,854
AIDS, %	0	0	0	
Charlson Komorbiditätsindex (Median)	2 (4)	3 (4)	1 (3)	< 0,001

Tab. 3: Komorbiditäten und kardiale Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv und bei den Patienten mit und ohne Endpunkt (EP); KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Im Gesamtkollektiv hatten 65 % der Patienten eine bekannte und behandelte arterielle Hypertonie, bei 26 % der Patienten war eine Herzrhythmusstörung bekannt. 37 % der Patienten litten an einer mäßigen oder schweren ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/h}$) Nierenfunktionsstörung.

Im Gesamtkollektiv lag der Charlson-Komorbiditätsindex bei 2.

Zwischen den Patientengruppen mit und ohne Endpunkt zeigten sich bei den kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Arrhythmie, Herzinfarkt in der Vorgeschichte und Herzinsuffizienz) deutliche Unterschiede. Ebenso traten eine chronische Lungenerkrankung, eine Nierenfunktionsstörung und eine maligne Erkrankung häufiger in der Patientengruppe mit einem Endpunkt auf.

3.3 Finale adjudierte Diagnose

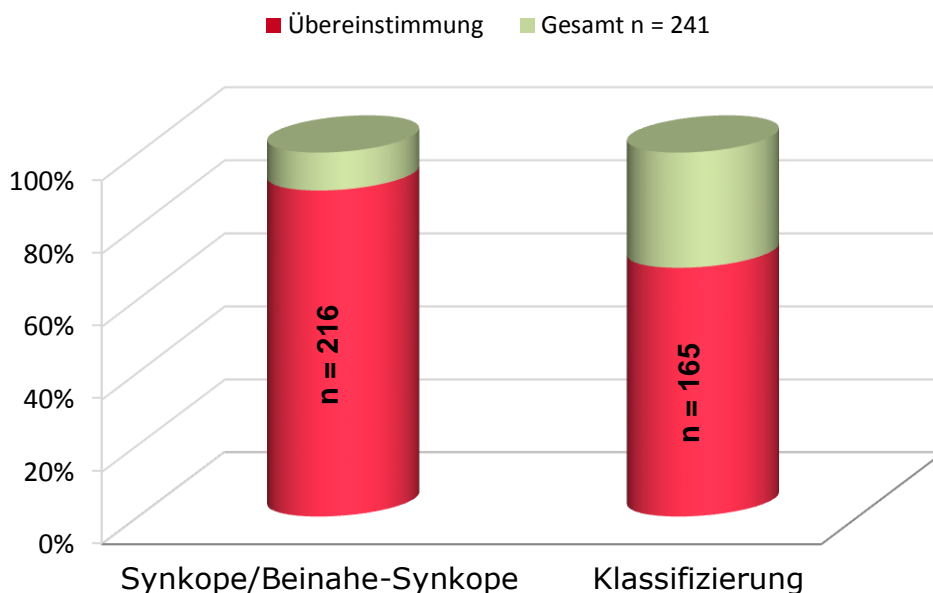


Abb. 6 zeigt die Häufigkeit der initialen Übereinstimmungen der beiden Reviewer für die Diagnose Synkope und Beinahe-Synkope und die Synkopenart

Bei der finalen adjudizierten Diagnose wurde zunächst zwischen dem Vorliegen einer Synkope mit kompletter Bewusstlosigkeit und einer

Beinahe-Synkope unterschieden. Hier wurde in 90 % eine Übereinstimmung erreicht. Der Kappa-Wert als Maß der Interrater-Reliabilität lag bei 0,768.

Bei der Klassifizierung wurde zwischen den Synkopenarten Reflexsynkope, Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension, kardialer Synkope und Synkope unklarer Genese unterschieden. Hier konnte in 68,5 % eine Übereinstimmung erzielt werden ($\text{Kappa}=0,578$).

Am eindeutigsten konnte die Diagnose einer kardialen Synkope gestellt werden, hier wurde in 84 % initial eine Übereinstimmung erzielt ($\text{Kappa}=0,791$). Mit über 70 % Übereinstimmung wurde die Diagnose einer Reflexsynkope gestellt ($\text{Kappa}=0,528$). Bei den verbliebenen Synkopenarten war die Diagnosestellung nicht immer eindeutig möglich, so dass nach gemeinsamer Diskussion ein Konsens gebildet wurde.

3.4 Klassifizierung

Im untersuchten Kollektiv von 241 Patienten erlitten 157 Patienten (65 %) einen vollständigen Bewusstseinsverlust.

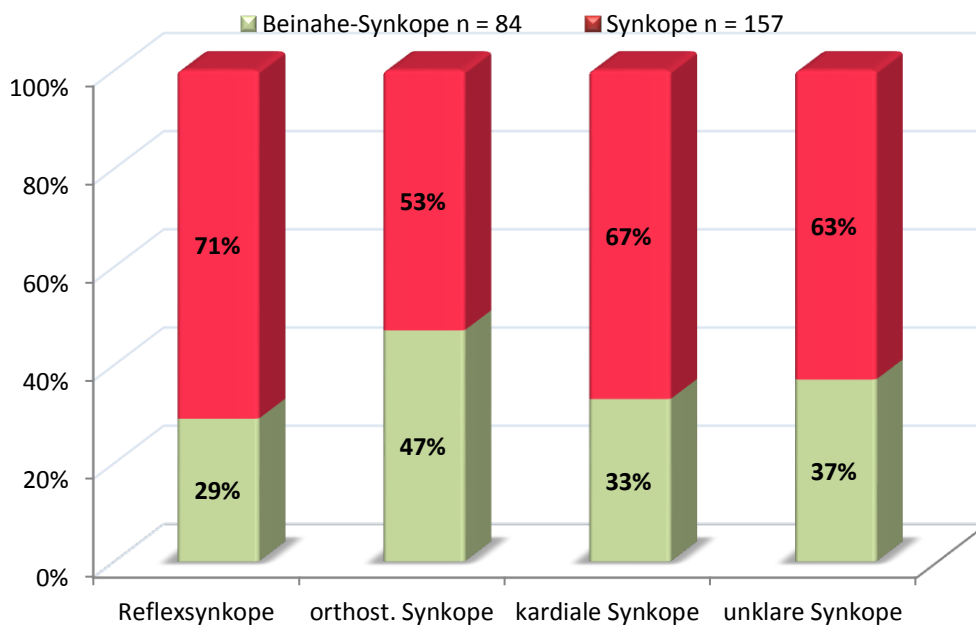


Abb.7: Unterscheidung zwischen Synkope und Beinahe-Synkope und deren Verteilung auf die Synkopenformen

	Reflexsynkope	Orthost. Synkope	Kardiale Synkope	Unklare Synkope
Synkope	n = 65	n = 24	n = 41	n = 27
Beinahe-Synkope	n = 27	n = 21	n = 20	n = 16
Insgesamt	n=92	n=45	n=61	n=43
Anteil insgesamt	38%	19%	25%	13%

Tab. 4: Anzahl der Patienten mit Beinahe-Synkope und Synkope und Verteilung auf die Synkopenarten

Im untersuchten Kollektiv von insgesamt 241 Patienten war die neural vermittelte Reflexsynkope die am häufigsten auftretende Synkopenform (n = 92). Bei einem Viertel der Patienten lag eine kardiale Ursache der Synkope zugrunde (n = 61). Nicht eindeutig geklärt werden konnte die Synkopenursache bei 43 Patienten, häufig lagen mehrere Auslöser der Synkope gleichzeitig vor. Bei 45 Patienten wurde eine orthostatische Hypotension als Synkopenursache gefunden.

3.5 Endpunkte

3.5.1 Verteilung der Endpunkte innerhalb von 30 Tagen

Endpunkt	Gesamt	Kardiale Synkope n=60	Nicht kardiale Synkope n=181
Kardiale Endpunkte, %	45 (18,7)	41 (68,3)	4 (2,2)
Myokardinfarkt, %	7 (2,9)	6 (9,8)	1 (0,6)
VHF mit EKV, %	3 (1,2)	3 (4,9)	0
PM-/ICD-Implantation, %	10 (4,1)	9 (14,8)	1 (0,6)
CPR, %	1 (0,4)	1 (1,6)	0
Vitien/Stenosen, %	2 (0,8)	2 (3,3)	0
VT, %	10 (4,1)	10 (16,4)	0
sVT, %	7 (2,9)	6 (9,8)	1 (0,6)
Koro/ACB-Interventionen, %	3 (1,2)	2 (3,3)	1 (0,6)
Dekomp. Herzinsuffizienz, %	2 (0,8)	2 (3,3)	0
Nicht kardiale Endpunkte, %	36 (15)	11 (18,3)	25 (13,8)
Bluttransfusion, %	4 (1,7)	0	4 (2,2)
Lungenembolie, %	9 (3,7)	9 (14,8)	0
Schlaganfall, %	2 (0,8)	1 (1,6)	1 (0,6)
Schädel-Hirn-Trauma, %	2 (0,8)	1 (1,6)	1 (0,6)
Infektion, %	12 (5)	0	12 (6,7)
Hyponatriämie, %	2 (0,8)	0	2 (1,1)
Hypokaliämie, %	1 (0,4)	0	1 (0,6)
ANV, %	4 (1,7)	0	4 (2,2)
Weitere Endpunkte, %	5 (2)	1 (1,6)	4 (2,2)
Wiederaufnahme, %	4 (2,5)	1 (1,6)	3 (1,6)
Lebensbedrohliche Zustände, %	1 (0,4)	0	1 (0,6)
Plötzlicher Tod, %	1(0,4)	0	1 (0,6)

Tab. 5: Häufigkeiten kardialer und nicht kardialer Endpunkte im Gesamtkollektiv und bei den Patienten mit kardialer Synkope und Synkopen anderer Genese: VHF mit EKV= Vorhofflimmern mit elektrischer Kardioversion, PM = Pacemaker, ICD = implantierbarer cardio-verter Defibrillator, VT = ventrikuläre Tachykardie, sVT = supraventrikuläre Tachykardie, Koro = Koronarangiographie, ACB = arteriocroronarer Bypass, ANV = akutes Nierenversagen

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses oder einer Intervention untersucht. Dabei wurde auch die Art der Synkope, kardialer oder nicht kardialer Genese, berücksichtigt und das Patientenkollektiv in die entsprechenden Gruppen unterteilt.

Insgesamt traten 87 unerwünschte Ereignisse (36 % vom Gesamtkollektiv) im Zeitraum von 30 Tagen auf.

- Kardiale Endpunkte

Insgesamt 45 Patienten (52 % der Patienten mit einem Endpunkt) hatten einen kardialen Endpunkt. Zwei Drittel der kardialen Endpunkte waren rhythmogener Genese. In 91 % der Fälle lag eine kardiale Ursache der Synkope vor.

- Nicht kardiale Endpunkte

Das häufigste unerwünschte Ereignis unter den 36 Patienten mit nicht kardialen Endpunkten war die schwere Infektion bzw. Sepsis (n = 12).

In 70 % der Fälle (n = 25) lag eine nicht kardial bedingte Synkope vor. Bei neun Patienten trat eine Lungenembolie auf, denen allesamt eine kardiale Synkope vorausging und die in einem Fall den Tod des Patienten zur Folge hatte. Drei Patienten wiesen schwere Elektrolyt-Entgleisungen auf.

- Sonstige Endpunkte

Bei sechs Patienten kam es innerhalb von 30 Tagen zu einer stationären Wiederaufnahme aufgrund einer erneuten synkopalen Episode. Ein lebensbedrohlicher Zustand in Form einer Notfall-OP bei instabiler LWK-Fraktur aufgrund eines synkopal bedingten Sturzes wurde in einem Fall dokumentiert. Zu einem plötzlichen Todesereignis unmittelbar nach Entlassung aus der Klinik kam es bei einem Patienten.

Innerhalb von 30 Tagen sind fünf Patienten (2,1 %) verstorben

3.5.2 Überlebenskurven des Gesamtkollektivs

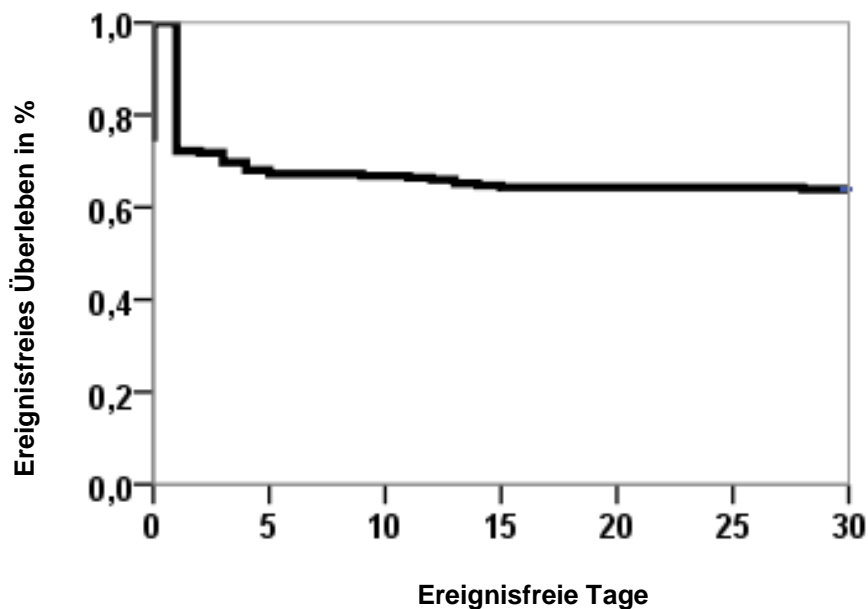


Abb.8: Ereignisfreies Überleben von Patienten mit Synkope im Zeitraum von 30 Tagen

Bei 87 Patienten kam es im Zeitraum von 30 Tagen zu einem unerwünschten Ereignis. Am Tag der Notaufnahmenvorstellung kam es bei 62 Patienten (26 % des Gesamtkollektivs) zu einem Endpunkt. Innerhalb der ersten sieben Tage nach Vorstellung in der Notaufnahme lag die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis bei 33 %. Am Tag 30 nach Indexvorstellung waren 64 % der Patienten ereignisfrei geblieben.

Noch am Tag der Indexvorstellung sind vier Patienten verstorben, ein weiterer Patient verstarb am 3. Tag nach stattgehabter Synkope.

3.6 Kardiale Biomarker

3.6.1 Verteilung der Plasmakonzentrationen

3.6.1.1 Kardiales Troponin T high-sensitive

Im Gesamtkollektiv lagen die Troponin-Werte im Median unterhalb der oberen Normgrenze von 0,014 ng/mL (IQR 0,24), der höchste Wert lag bei 5,280 ng/mL.

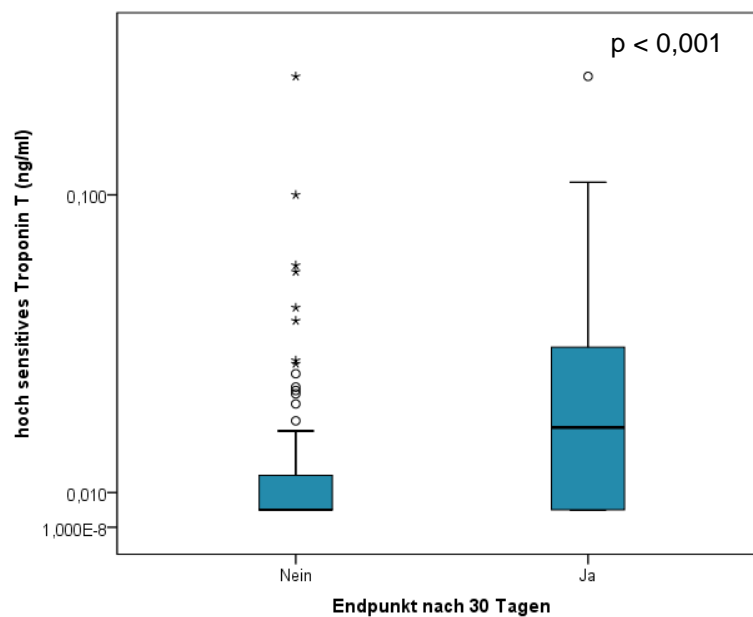


Abb. 9: Verteilung der Troponin T hs-Werte in der Gruppe mit Endpunkt und ohne Endpunkt.

Bei nahezu 70 % der Patienten ohne Endpunkt waren die Troponin-Plasmakonzentrationen im Normbereich, bei Patienten mit Endpunkt war dies nur bei 26 % der Patienten der Fall. In der Endpunkt-Gruppe lagen bei 49 % der Patienten die Troponin-Werte im Bereich zwischen 0,014 bis 0,053 ng/mL, während in der Gruppe ohne Endpunkt nur ein Viertel der Patienten in diesem Bereich lag. Bei 7 Patienten (8 %) in der Endpunkt-Gruppe fanden sich Troponin-Werte über 0,1 ng/mL (ohne EP n = 3; 2 %).

3.6.1.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Im gesamten Patientenkollektiv lag der niedrigste NT-proBNP-Wert bei 0,62 pg/mL, der höchste bei 22505 pg/mL, der Median lag bei 324 pg/mL (IQR 1419,5).

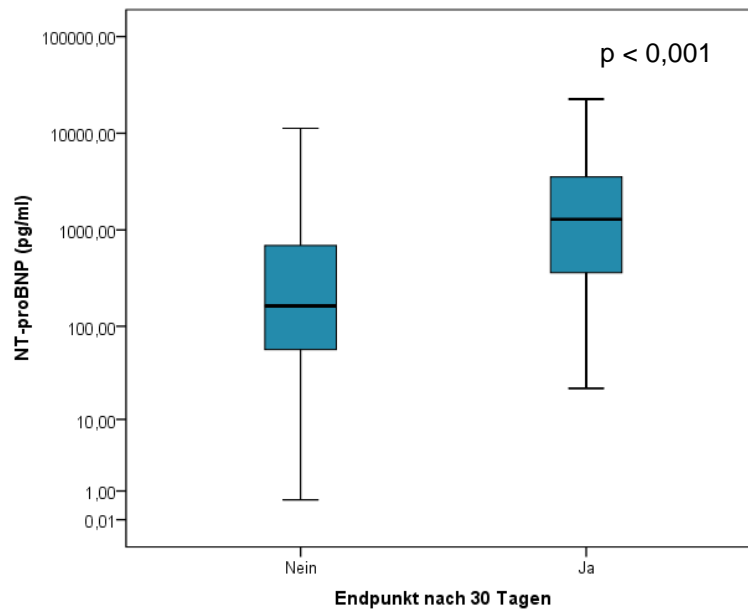


Abb. 10: Verteilung der NT-proBNP-Werte in der Gruppe mit Endpunkt und ohne Endpunkt.

Nur knapp 10 % der Patienten mit Endpunkt ($n = 8$) hatten eine NT-proBNP-Konzentration < 125 pg/mL, während bei 44 % der Patienten ohne Endpunkt ($n = 68$) die NT-proBNP-Konzentration unterhalb dieses Wertes lag. Über 40 % der Patienten ($n = 36$) der Endpunkt-Gruppe wiesen NT-proBNP-Werte > 1800 pg/mL auf, in der Gruppe ohne Endpunkt waren es 12 % der Patienten ($n = 19$).

3.6.2 Testgüte Biomarker

3.6.2.1 ROC-Kurve für den prognostischen Wert

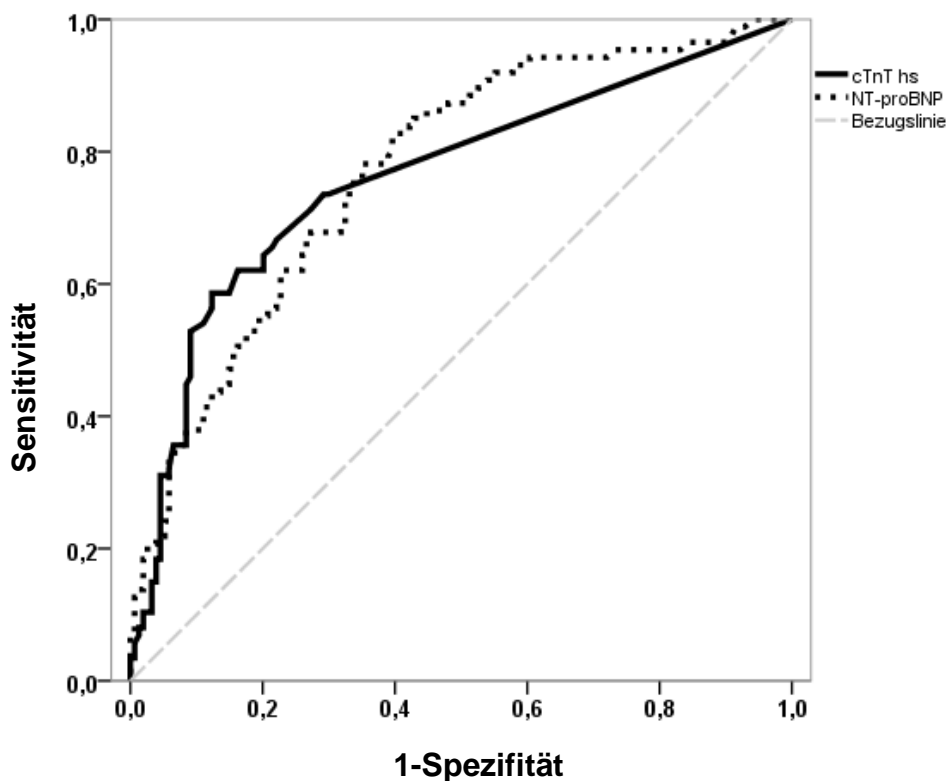


Abb. 11: Darstellung der Sensitivität und 1-Spezifität für das Auftreten eines Endpunktes für die beiden kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP mittels ROC-Kurve und AUC

Die Biomarkerkonzentrationen im Plasma wurden als Prognosefaktoren für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses herangezogen. Als Qualitätsmaß für die Testgenauigkeit ergab die „Area under Curve“ (AUC) für Troponin einen Wert von 0,759 (95 % CI: 0,693 – 0,826) und für NT-proBNP einen Wert von 0,767 (95 % CI: 0,706 – 0,829).

Die höchste Spezifität (0,87) und Sensitivität (0,59) liegt für cTnT hs bei einem Testtrennwert (Cut-Off-Wert) von 0,0245 ng/mL. Der NT-proBNP-Test hat bei einem Cut-Off-Wert von 255 pg/mL eine Spezifität von 0,60 und eine Sensitivität von 0,83.

Bei der Fragestellung Tod als Endpunkt innerhalb 30 Tage nach stattgehabter Synkope ergibt sich für den Troponin-Test eine AUC von 0,647 (95 % CI: 0,350 – 0,944) und für NT-proBNP eine AUC von 0,864 (95 % CI: 0,671 – 1,00).

3.6.2.2 ROC-Kurve für Troponin T hs und NT-proBNP als diagnostisches Kriterium

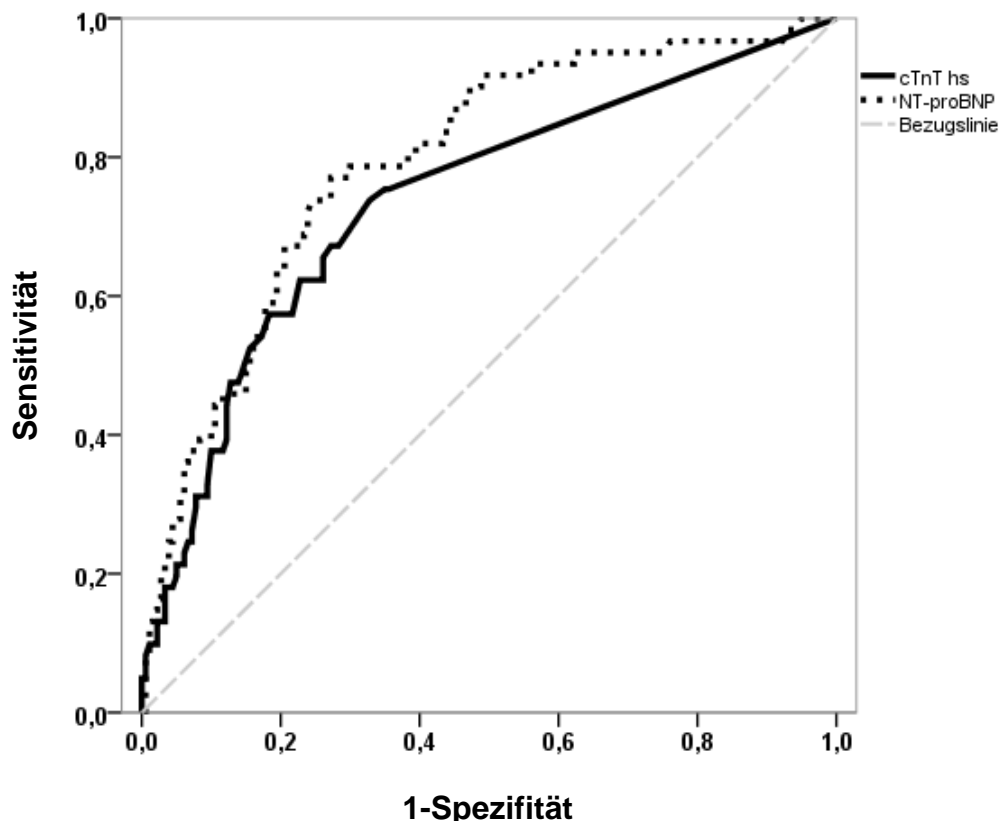


Abb. 12: Darstellung der Sensitivität und 1-Spezifität für die beiden kardialen Biomarker mittels ROC-Kurve und AUC als diagnostischer Test für die Diagnosestellung einer kardialen Synkope

Für die Diagnosestellung einer kardialen Synkope wurden unter anderem auch die Plasmakonzentrationen der Biomarker cTnT hs und NT-proBNP herangezogen. Als Qualitätsmaß für die Testgenauigkeit ergab die „Area under Curve“ (AUC) für Troponin einen Wert von 0,736 (95 % CI: 0,661 – 0,812) und für NT-proBNP einen Wert von 0,790 (95 % CI: 0,725 – 0,855). Die höchste Spezifität (0,67) und Sensitivität (0,74) liegt für cTnT hs bei einem Testtrennwert (Cut-Off-Wert) von 0,0145 ng/mL. Der NT-proBNP-Test hat bei einem Cut-Off-Wert von 593,5 pg/mL eine Spezifität von 0,72 und eine Sensitivität von 0,77.

Zur Ermittlung der Güte und Trennschärfe der Testverfahren für die verwendeten Biomarker wurden bei definierten Grenzwerten der Plasmakonzentrationen von cTnT hs und NT-proBNP Sensitivität (richtig-

positive Testrate) und Spezifität (richtig-negative Testrate) ermittelt. In Abhängigkeit von Prävalenz, Sensitivität und Spezifität wurden der positiv prädiktive Wert (Anteil der tatsächlich Kranken mit positivem Testergebnis) und negativ prädiktive Wert (Anteil der tatsächlich Gesunden mit negativem Testergebnis) ermittelt. Die Likelihood Ratio gibt das Verhältnis der Posttestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung zur Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung an (Tab.4).

Prognostische Validität							
<i>Grenzwerte</i>	<i>Prävalenz</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPW</i>	<i>NPW</i>	<i>Pos. Likelihood ratio</i>	<i>Neg. Likelihood ratio</i>
Troponin > 0,014 ng/mL	0,365	0,74	0,71	0,6	0,83	2,57	0,37
Troponin > 0,1 ng/mL	0,365	0,08	0,98	0,7	0,65	4,06	0,94
NT-proBNP > 300 pg/mL	0,365	0,78	0,62	0,55	0,83	2,10	0,344
NT-proBNP > 900 pg/mL	0,365	0,56	0,81	0,63	0,76	2,94	0,55
Diagnostische Validität							
	<i>Prävalenz</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPW</i>	<i>NPW</i>	<i>Pos. Likelihood ratio</i>	<i>Neg. Likelihood ratio</i>
Troponin > 0,014 ng/mL	0,253	0,75	0,65	0,42	0,87	2,15	0,38
Troponin > 0,1 ng/mL	0,253	0,1	0,98	0,6	0,76	4,43	0,92
NT-proBNP > 300 pg/mL	0,253	0,82	0,58	0,40	0,90	1,94	0,31
NT-proBNP > 900 pg/mL	0,253	0,67	0,79	0,52	0,88	3,27	0,41

Tab. 6: Diagnostische und prognostische Vorhersageleistung der Biomarker zur Verwendung als Prädiktoren für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (prognostische Validität) bzw. zur Diagnosestellung einer kardialen Synkope (diagnostische Validität) in Abhängigkeit von verschiedenen Grenzwerten; PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = Negativ prädiktiver Wert

3.6.3 Überlebenskurven kardiale Biomarker

3.6.3.1 Kardiales Troponin T high-sensitive

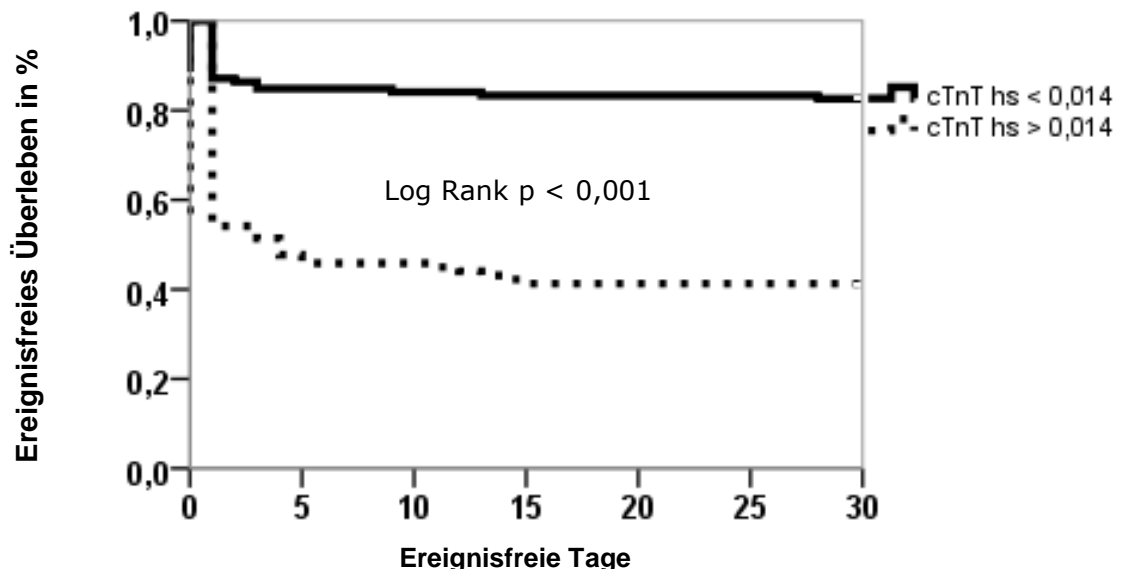


Abb. 13: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Troponin-Spiegels (im Normbereich vs. im pathologisch erhöhten Bereich)

Bei 109 Patienten (45 %) lag das Troponin T oberhalb der oberen Normgrenze von 0,014 ng/mL. Davon hatten insgesamt 64 Patienten ein unerwünschtes Ereignis (59 %) innerhalb von 30 Tagen. Bei 43 % dieser Patienten trat der Endpunkt am Tag der Vorstellung in der Notaufnahme auf.

Bei den Patienten mit unauffälligen Troponinwerten ($n = 132$) traten insgesamt 23 Ereignisse auf (17 %) innerhalb 30 Tage auf, wobei es bei 15 Patienten am Aufnahmetag zu einem unerwünschten Ereignis kam. Nach 30 Tagen waren 83 % der Patienten mit unauffälligem Troponin auch ereignisfrei.

3.6.3.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

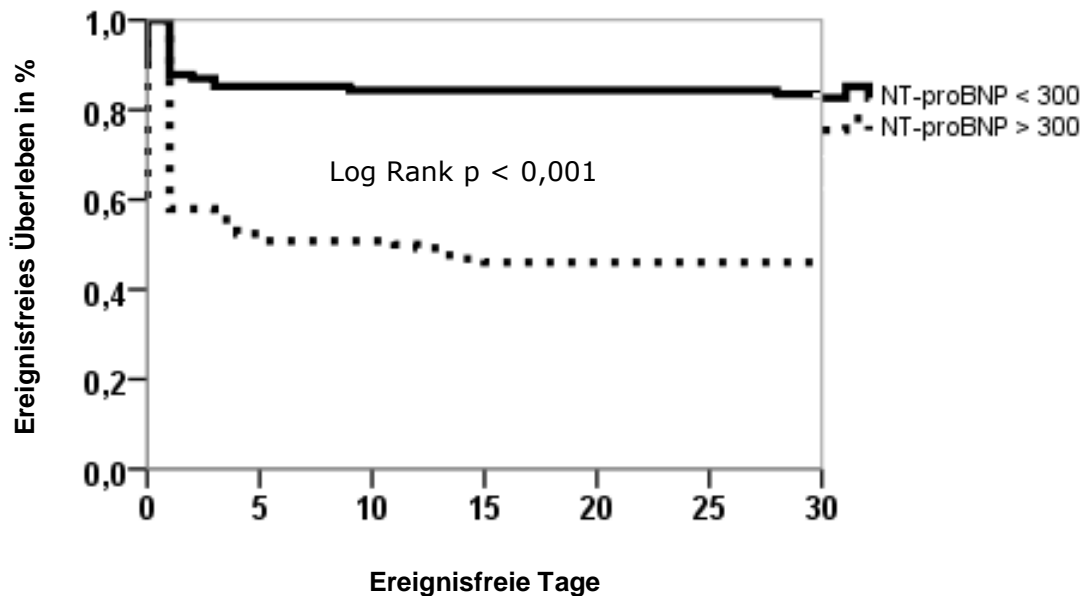


Abb. 14: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des NT-proBNP-Spiegels (im Normbereich vs. im pathologisch erhöhten Bereich)

Bei 126 Patienten (52 %) lagen die Werte für NT-proBNP oberhalb der oberen Normgrenze von 300 pg/mL, davon hatten insgesamt 68 Patienten (54 %) ein unerwünschtes Ereignis innerhalb von 30 Tagen. Bei 40 % dieser Patienten trat der Endpunkt am Tag der Vorstellung in der Notaufnahme auf.

Bei den Patienten mit unauffälligen NT-proBNP-Werten ($n = 115$) traten insgesamt 19 Ereignisse (16,5 %) innerhalb 30 Tage auf. Am Aufnahmetag kam es in 12 Fällen dieser Patientengruppe zu einem unerwünschten Ereignis. Nach 30 Tagen waren 83,5 % der Patienten mit unauffälligem NT-proBNP ereignisfrei.

3.6.4 Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse

3.6.4.1 Diagnostisch

Variablen	Univariate Analyse		
	OR	95% CI	p =
Alter	1,029	1,011-1,047	0,001
Männliches Geschlecht	1,030	0,618-1,716	0,911
Charlson Komorbiditäts Index	1,164	1,054-1,286	0,003
Auffälligkeiten im EKG	3,416	2,032-5,744	<0,001
Erstereignis Synkope	0,634	0,348-1,153	0,136
Prodromi	0,371	0,192-0,717	0,003
Herzfrequenz	1,020	1,009-1,031	<0,001
Atemfrequenz	1,081	1,007-1,161	0,031
Systolischer Blutdruck	0,994	0,983-1,006	0,337
Körpertemperatur	1,054	0,598-1,857	0,857
Sauerstoffsättigung	0,932	0,882-0,986	0,014
Hämoglobin	0,908	0,803-1,027	0,124
Natrium	0,987	0,926-1,051	0,676
Kalium	1,250	0,842-1,858	0,269
Kreatinin	1,438	1,166-1,773	0,001
Leukozyten	1,037	0,994-1,083	0,094
C-reaktives Protein	1,011	0,957-1,068	0,701
cTnT _{hs}	4,407	2,501-8,122	<0,001
Nt-proBNP	4,902	2,541-9,455	<0,001

Tab.7: Cox-Regressionsmodell mit univariater Analyse für unabhängige diagnostische Faktoren

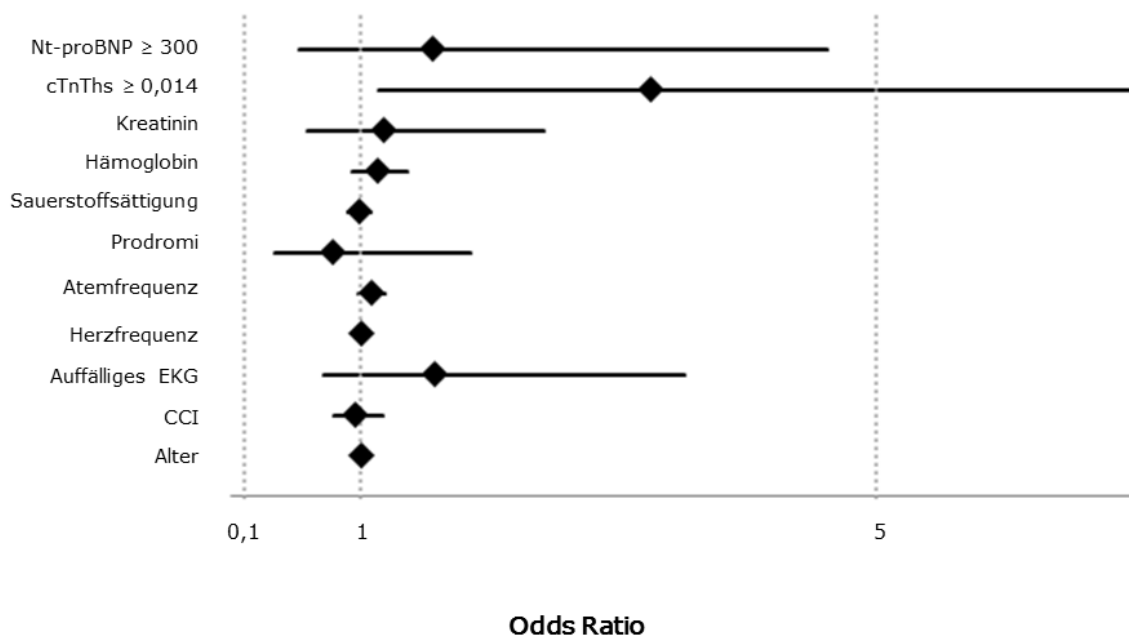


Abb. 15: Forest Plot der multivariaten Regressionsanalyse für diagnostische Faktoren

In einer univariaten Analyse wurden mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells einzelne Faktoren darauf untersucht, ob sie sich als unabhängiger Parameter bei der Diagnosestellung einer kardialen Synkope eignen. Dabei ergab sich für Troponin T eine Odds Ratio von 4,4 und für NT-proBNP eine OR von 4,9. Die multivariate Analyse erbrachte für Troponin T eine Odds Ratio von 3, $p = 0,027$. Alle anderen Parameter, einschl. NT-proBNP erbrachten keinen Anhalt, dass sie sich als unabhängige Faktoren bei der Diagnosestellung einer kardialen Synkope eignen.

3.6.4.2 Prognostisch

Variablen	Univariate Analyse		
	OR	95% CI	p =
Alter	1,029	1,014-1,044	< 0,001
Männliches Geschlecht	1,195	0,777-1,839	0,417
Charlson Komorbiditäts Index	1,213	1,120-1,313	< 0,001
Auffälligkeiten im EKG	2,517	1,648-3,844	< 0,001
Herzfrequenz	1,020	1,011-1,029	< 0,001
Atemfrequenz	1,080	1,021-1,143	0,007
Systolischer Blutdruck	0,989	0,980-0,999	0,029
Körpertemperatur	1,581	1,014-2,272	0,043
Sauerstoffsättigung	0,918	0,880-0,958	<0,001
Hämoglobin	0,851	0,777-0,931	< 0,001
Natrium	0,928	0,889-0,969	0,001
Kalium	1,302	0,950-1,784	0,101
Kreatinin	1,484	1,270-1,734	< 0,001
Leukozyten	1,045	1,014-1,078	0,004
C-reaktives Protein	1,047	1,020-1,075	0,001
cTnThs	3,654	2,290-5,832	< 0,001
Nt-proBNP	3,702	2,222-6,170	< 0,001
Klassifizierung der Synkope			
Reflexsynkope	0,354	0,208-0,603	< 0,001
Kardiale Synkope	7,628	4,609-11,461	< 0,001
Orthostatische Synkope	0,597	0,317-1,124	0,110
Unklare Synkope	0,252	0,102-0,621	0,003

Tab.8: Cox-Regressionsmodell mit univariater Faktorenanalyse für unabhängige prognostische Faktoren

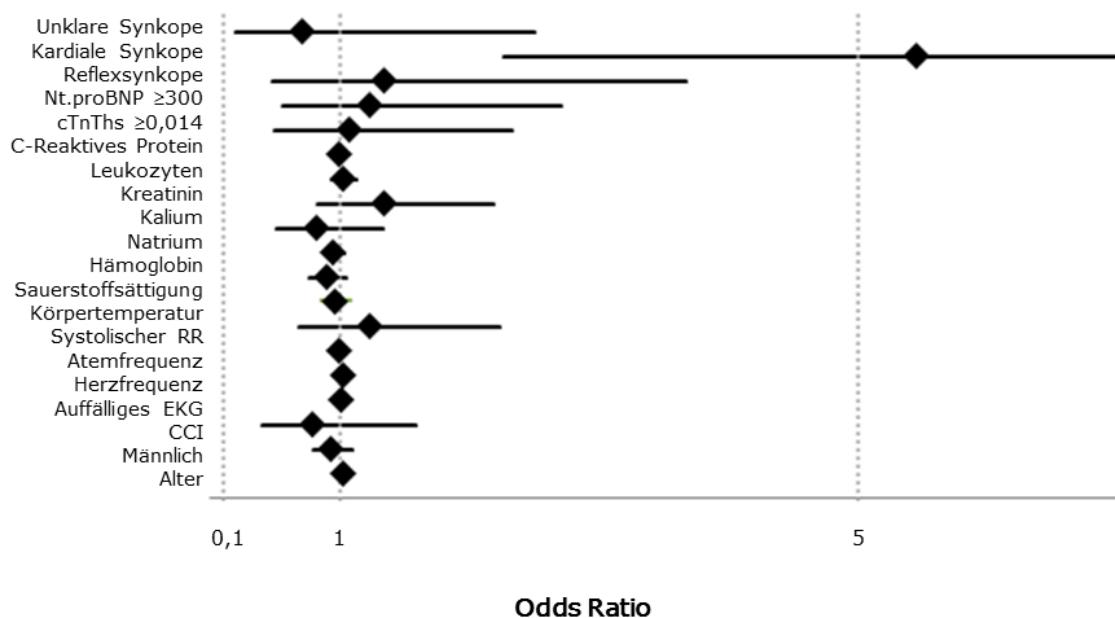


Abb. 16: Forest Plot der multivariaten Regressionsanalyse für prognostische Faktoren

In einer univariaten Analyse wurden mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells einzelne Faktoren darauf untersucht, ob sie sich als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Endpunktes innerhalb 30 Tage eignen. Hierbei zeigten sich sowohl für die kardialen Biomarker als auch für pathologische EKG-Befunde und das Auftreten einer kardialen Synkope höhere Odds Ratios. Die multivariate Analyse zeigt keinen eindeutigen Nachweis, dass sich die kardialen Biomarker als unabhängige Prädiktoren eignen. Es ist allerdings erkennbar, dass das Vorliegen einer kardialen Synkope ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist (OR 5,4, $p < 0,001$).

3.7 Patientenkollektiv mit kardialer Synkope

3.7.1 Verteilung der Plasmakonzentrationen

3.7.1.1 Kardiales Troponin T high-sensitive

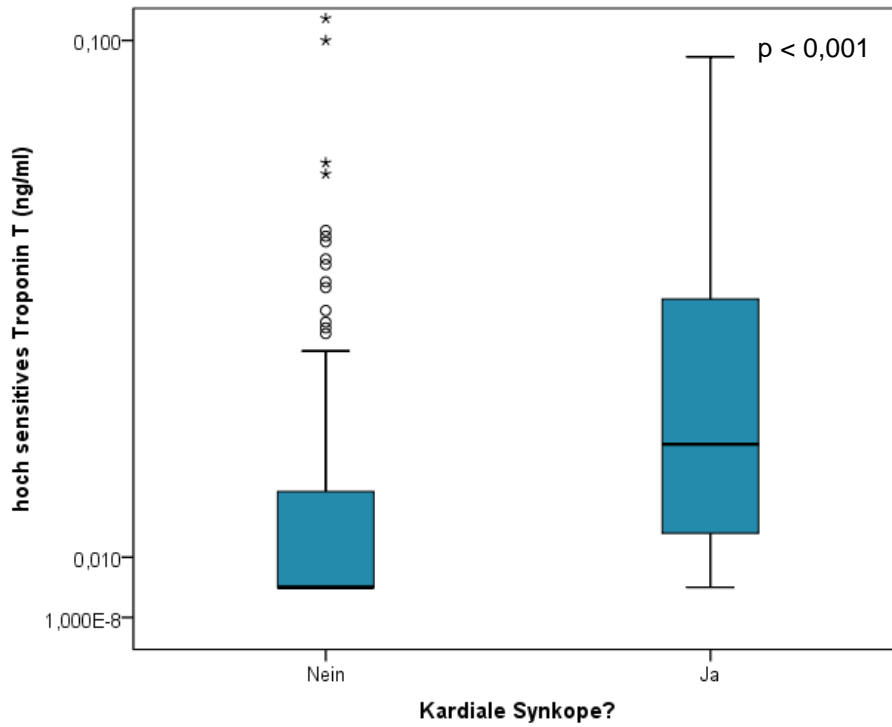


Abb. 17: Verteilung der Troponin T-Werte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Synkope

Bei den Patienten mit einer kardialen Synkope lag für das cTnT hs der Median bei 0,029 ng/mL (IQR: < 0,014-0,055), während der Median bei den Patienten ohne kardiale Synkope unterhalb der oberen Normgrenze von 0,014 ng/mL lag (IQR: < 0,014-0,021).

Bei den Patienten mit nicht kardialer Synkope lag in 65 % der Fälle der Troponin T-Wert unterhalb der oberen Normgrenze von 0,014 ng/mL, während dies nur bei 25 % der Patienten mit kardialer Synkope beobachtet werden konnte.

3.7.1.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

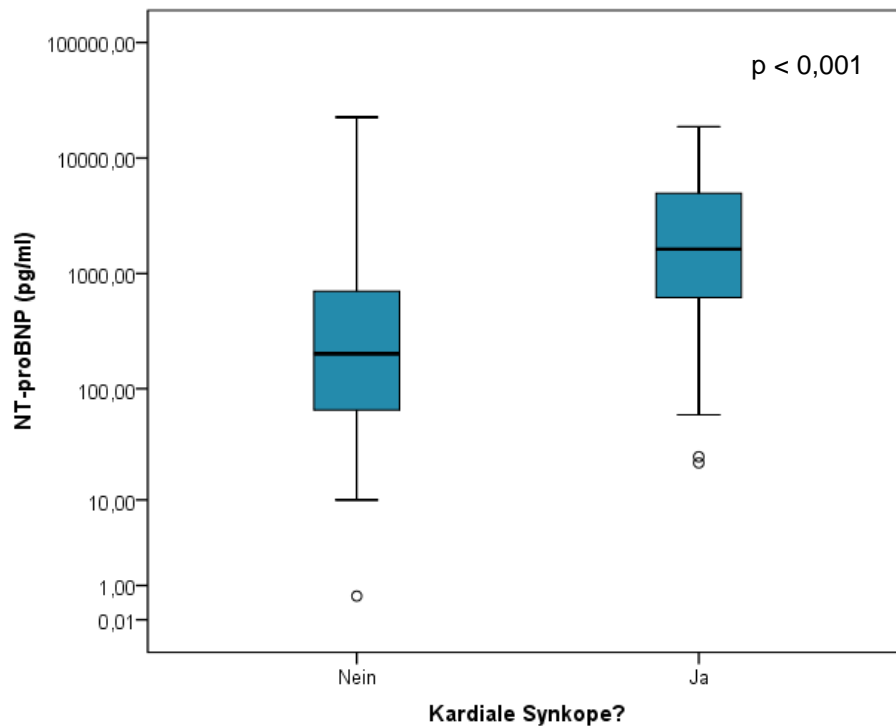


Abb. 18: Verteilung der NT-proBNP-Werte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Synkope

Bei den Patienten mit einer kardialen Synkope lag für NT-proBNP der Median bei 1625 pg/mL (IQR: 608-5064), während der Median bei den Patienten ohne kardiale Synkope bei 201,5 pg/mL lag (IQR: 64-706).

Bei 57 % der Patienten mit nicht kardialer Synkope lag die NT-proBNP-Konzentration im Blut < 300 pg/mL, während nur bei 18 % der Patienten mit kardialer Synkope der NT-proBNP-Wert unterhalb 300 pg/mL lag.

3.7.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

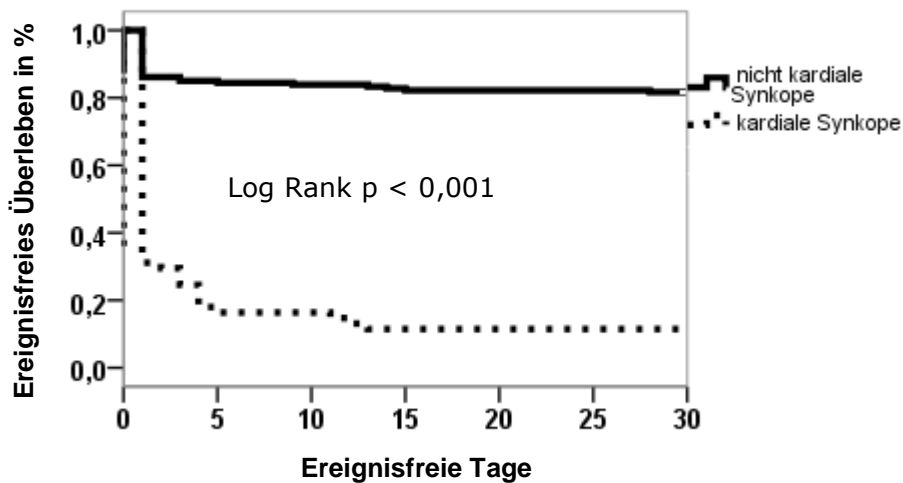


Abb. 19: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Synkope

Im Kaplan-Meier-Diagramm wurden die Überlebenskurven der kardialen Synkopen ($n = 61$) vs. nicht kardialen Synkopen ($n = 180$) gegenübergestellt: 64 % der Patienten mit kardialer Synkope erlitten am Tag der Indexvorstellung ein unerwünschtes Ereignis. Nach 30 Tagen nach stattgehabter kardialer Synkope lag die Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu sein bei 12 %. Bei den Patienten mit nicht kardialer Synkope erlitten 13 % der Patienten am Tag der Indexvorstellung einen Endpunkt, nach 30 Tagen hatten 18 % dieser Patientengruppe ein unerwünschtes Ereignis. 20 Patienten mit kardialer Synkope hatten auch einen kardialen Endpunkt.

3.7.2.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven für kardiale Synkope und nicht kardiale Synkope in Abhängigkeit von der Höhe des Troponin T-Wertes (> oder < 0,014 ng/mL)

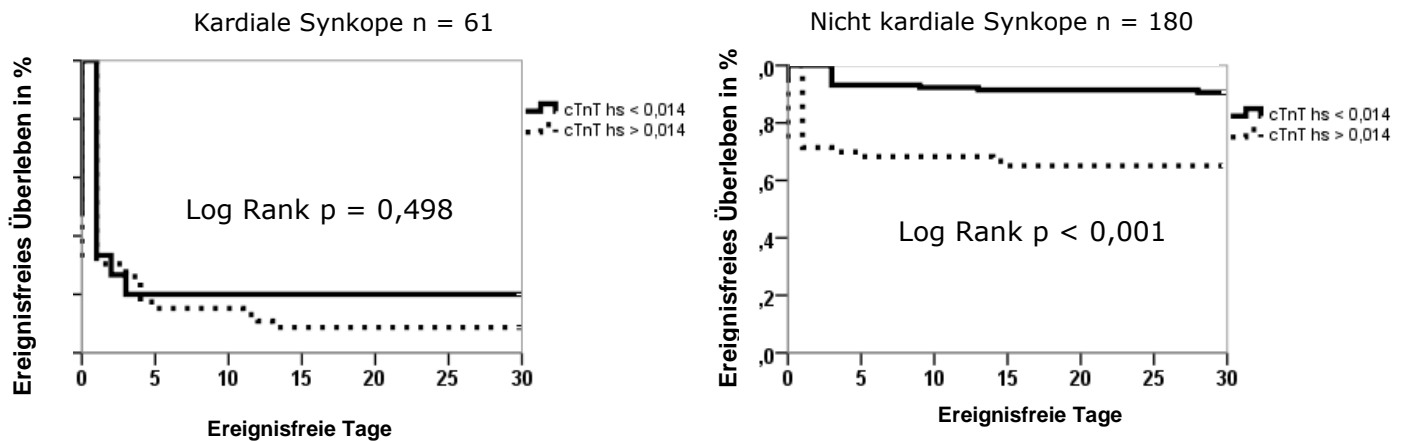


Abb. 20: Darstellung der Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Synkope und von der Höhe des Troponin T-Wertes

Bei den Patienten mit kardialer Synkope (n = 61) hatten 15 Patienten (25 %) normale Troponinwerte. In dieser Patientengruppe traten insgesamt 12 unerwünschte Ereignisse (80 %) auf. Bei 53% dieser Patienten trat am Tag der Indexvorstellung ein Endpunkt auf.

46 Patienten (75 %) mit kardialer Synkope hatten erhöhte Troponinwerte. Bei 42 Patienten (91 %) trat innerhalb 30 Tage ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 67 % dieser Patienten war der Endpunkt am Tag der Indexvorstellung.

Bei den Patienten mit nicht kardialer Synkope (n = 180) hatten 117 Patienten (65 %) normale Troponinwerte. In dieser Patientengruppe traten insgesamt 11 unerwünschte Ereignisse (9 %) im Zeitraum von 30 Tagen auf. 6 % der Patienten hatten am Tag der Indexvorstellung einen Endpunkt.

63 Patienten (35 %) mit nicht kardialer Synkope hatten erhöhte Troponinwerte. Davon trat bei 22 Patienten (35 %) innerhalb von 30 Tagen ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 25 % dieser Patienten trat der Endpunkt am Tag der Indexvorstellung auf.

3.7.2.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven für kardiale Synkope und nicht kardiale Synkope in Abhängigkeit von der Höhe des NT-proBNP-Wertes (> oder < 300 pg/mL)

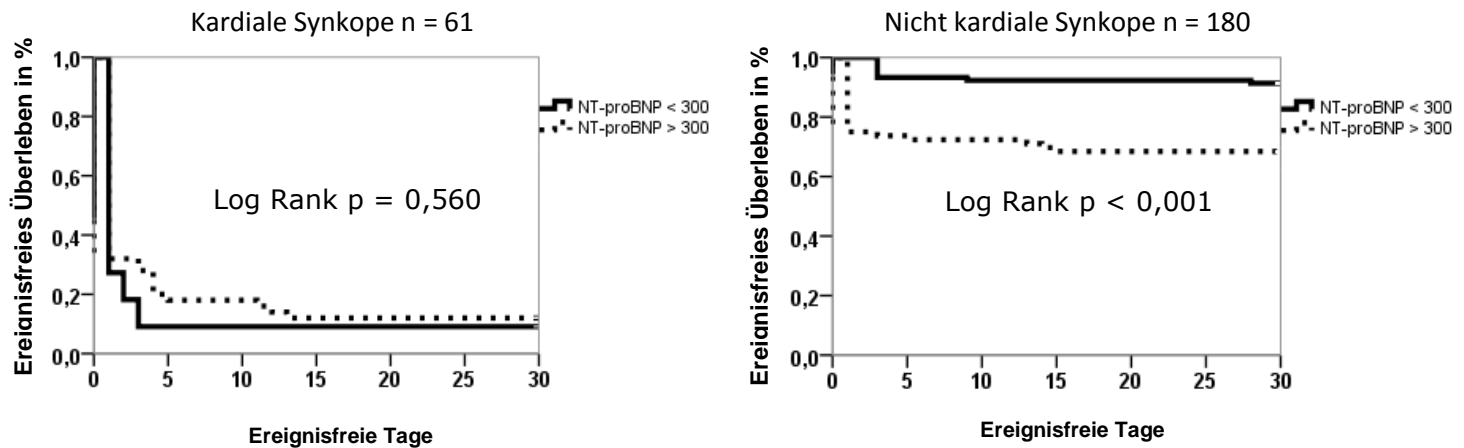


Abb. 21: Darstellung der Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Synkope und von der Höhe des NT-proBNP-Wertes

Bei den Patienten mit kardialer Synkope (n = 61) hatten 11 Patienten (18 %) NT-proBNP-Werte <300 pg/mL. Bei diesen Patienten traten 10 unerwünschte Ereignisse (91 %) auf. 54,5 % dieser Patienten hatten am Tag der Indexvorstellung einen Endpunkt.

50 Patienten (75 %) mit kardialer Synkope hatten NT-proBNP-Plasmakonzentrationen >300 pg/mL. Bei 44 Patienten (88 %) trat innerhalb von 30 Tagen ein unerwünschtes Ereignis auf. Dabei trat in 66 % der Fälle ein unerwünschtes Ereignis am Tag der Indexvorstellung auf.

Bei den Patienten mit nicht kardialer Synkope (n = 180) hatten 104 Patienten (58 %) NT-proBNP-Werte <300 pg/mL. Insgesamt traten in dieser Patientengruppe 9 unerwünschte Ereignisse (9 %) im Zeitraum von 30 Tagen auf, wobei 6 % dieser Patienten am Tag der Indexvorstellung einen Endpunkt hatten.

76 Patienten (35 %) mit nicht kardialer Synkope hatten NT-proBNP-Plasmakonzentrationen >300 pg/mL. Davon trat bei 24 Patienten (32 %) innerhalb von 30 Tagen ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 22 % dieser Patienten trat der Endpunkt am Tag der Indexvorstellung auf.

Synkopenart	Kardiale Synkope		Nicht kardiale Synkope	
Patientenzahl	n = 61		n = 180	
Ereignisse	n = 54 (88,5 %)		n = 33 (18 %)	
Plasmakonzentration Troponin in ng/mL	< 0,014	≥ 0,014	< 0,014	≥ 0,014
Patientenzahl	n = 15	n = 46	n = 117	n = 63
Ereignisse	12 (80 %)	43 (93,5 %)	11 (9 %)	22 (35 %)
Plasmakonzentration NT-proBNP in pg/mL	< 300	≥ 300	< 300	≥ 300
Patientenzahl	n = 11	n = 50	n = 103	n = 77
Ereignisse	10 (91 %)	45 (90 %)	9 (9 %)	24 (32 %)

Tab. 9 führt die Anzahl der Ereignisse bei Patienten mit kardialer und nicht kardialer Synkope in Abhängigkeit von den Plasmakonzentrationen der kardialen Biomarker auf.

In der Patientengruppe mit einer kardialen Synkope (n=60) traten 54 unerwünschte Ereignisse (88,5 %) im Follow-Up-Zeitraum auf. Im Gegensatz dazu hatten nur 18 % der Patienten mit einer nicht kardialen Synkope einen Endpunkt ($p < 0,001$). Bei den kardialen Synkopen war das Auftreten eines Endpunktes unabhängig von der Höhe der Troponin-Konzentration im Blut ($p = 0,128$). Anders hingegen im Falle einer nicht kardialen Synkope: bei Patienten mit einem unauffälligen Troponin T war die Ereignisrate deutlich geringer ($p < 0,001$).

Eine ähnliche Beobachtung konnte für die NT-proBNP-Spiegel gemacht werden: bei Vorliegen einer kardialen Synkope unterschied sich die Ereignisrate nicht zwischen pathologisch erhöhten und unauffälligen NT-proBNP-Konzentrationen ($p = 0,927$). Im Falle einer nicht kardialen Ursache der Synkope zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen normalen und erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen ($p < 0,001$).

4. KAPITEL: DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische und prognostische Stellenwert der kardialen Biomarker kardiales Troponin T high-sensitive und NT-proBNP bei Patienten mit „Synkope/Beinahe-Synkope“, die sich im Zeitraum vom 17. Juli bis 31. Oktober 2011 in der Notaufnahme des Klinikums Nürnberg Süd vorstellten, untersucht.

Dabei können die wichtigsten Ergebnisse wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Über ein Drittel der Patienten, die sich aufgrund einer Synkope/Beinahe-Synkope in der Notaufnahme vorstellen, erleiden innerhalb von 30 Tagen einen Endpunkt. Dabei treten 91 % der unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten 5 Tage nach Indexvorstellung auf.
- 2) Patienten mit einem Endpunkt sind im Vergleich zu Patienten ohne Endpunkt im Median 10 Jahre älter und weisen mehr Komorbiditäten auf.
- 3) Bei einem Viertel der Patienten liegt eine kardiale Ursache der Synkope zugrunde. Diese Patienten haben im Vergleich zur Patientengruppe mit nicht kardialer Synkope eine ungünstige Prognose.
- 4) Bei 64 % der Patienten mit Endpunkt sind die Konzentrationen beider Biomarker erhöht. Plasmakonzentrationen des cTnT hs oberhalb des oberen Normbereiches stellen einen unabhängigen Faktor für das Vorliegen einer kardialen Synkope dar.
- 5) Für das Patientenkollektiv mit Synkope nicht kardialer Genese der Synkope sind cTnT hs und NT-proBNP als prädiktive Marker für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses innerhalb 30 Tagen geeignet. Bei unzureichender Trennschärfe stellt allerdings die alleinige Betrachtung der kardialen Biomarker bei der Diagnosestellung einer kardialen Synkope keinen zusätzlichen diagnostischen Gewinn dar. In Kombination von Klinik, Anamnese

und EKG können diese Biomarker jedoch zur Identifizierung einer kardialen Genese der Synkope herangezogen werden.

4.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden die Daten von 397 konsekutiven Patienten, die sich mit einer Synkope/Beinahe-Synkope während des Erhebungszeitraumes in der Notaufnahme des Nürnberger Südklinikums vorstellten, analysiert. Die Prävalenz einer Synkope liegt mit 3,1 % etwas höher als bei vergleichbaren Studien in Europa und den USA, die Prävalenzen zwischen 1 % und 2 % aufweisen (McCarthy, McMahon et al. 2009; Numeroso, Mossini et al. 2010; Reed, Newby et al. 2010; Guldner, Langada et al. 2012). Mögliche Gründe dafür können darin liegen, dass nur Patienten mit einer vollständigen Bewusstlosigkeit in andere Studien aufgenommen wurden (Guldner, Langada et al. 2012) oder dass andere Strukturen im Gesundheitswesen bestehen, wie z. B. ambulante Synkopen-Einheiten (McCarthy, McMahon et al. 2009).

4.2 Demographie und Vitalparameter

Der größte Teil der Notfallpatienten mit Synkope wurde durch den Rettungsdienst oder in Notarztbegleitung vorgestellt (n = 168; 70 %). Eine Erklärung dafür könnte der plötzlich einsetzende, mit der Synkope einhergehende Tonusverlust sein, der zu unkontrollierten Stürzen und Verletzungen führt (Brignole, Alboni et al. 2004; Shen, Decker et al. 2004; Brignole, Ungar et al. 2006; Bartoletti, Fabiani et al. 2008). Ein anderer Grund für die hohe Inanspruchnahme des Notrufes ist die mit der Synkope auftretende Begleitsymptomatik, wie Luftnot, Herzrasen, thorakales Druckgefühl (Grossman, Fischer et al. 2007), die in knapp 30 % der Fälle von den betroffenen Patienten oder anwesenden Zeugen geschildert wurde und den Verdacht auf ein lebensbedrohliches Ereignis nahe legte. 40 % der Patienten hatten eine kardiale Vorgeschichte, so dass die stattgehabte Synkope in engem Zusammenhang mit einer ernsthaften Erkrankung zu

sehen ist, die mit einem erhöhten Risiko für eine ungünstige Prognose einhergeht (Hochholzer, Buettner et al. 2008).

Die Vital- und Laborparameter im Gesamtkollektiv lagen im Normbereich. Mit einem Altersmedian der Gesamtkohorte von 72 Jahren, bzw. einem mittleren Alter von 66,3 Jahren waren die Synkopenpatienten am Klinikum Nürnberg deutlich älter (Guldner, Langada et al. 2012) als die Patientenpopulationen vergleichbarer Studien, die ein mittleres Alter zwischen 57,8 Jahren (Grossman) und 63,8 Jahren (Reed) aufweisen (Quinn, Stiell et al. 2004; Grossman, Fischer et al. 2007; Costantino, Perego et al. 2008; Reed, Newby et al. 2010). Die Komorbiditäten wurden mittels Charlson Komorbiditätsindex erfasst, einem Index, der chronische Erkrankungen, Tumorerkrankungen und schwere körperliche Einschränkungen entsprechend der Krankheitsschwere mit Wichtungsfaktoren versieht und eine Prognose hinsichtlich der 1 Jahres-Mortalität erlaubt. Demnach besteht bei Patienten mit schwerer Erkrankung und einem Index >3 ein 50 %es Risiko, innerhalb eines Jahres an dieser Komorbidität zu versterben (Charlson, Pompei et al. 1987). Die Gesamtkohorte am Klinikum Nürnberg wies einen medianen Charlson Komorbiditätsindex von 2 auf. Verglichen mit einer Populationsstudie aus der Schweiz mit 788 Patienten (Sarasin, Louis-Simonet et al. 2001) weist die Verteilung des Punktescores (Sarasin: 0 Punkte 54 %, 1-2 Punkte 28 %, 3-4 Punkte 6 %, ≥ 5 Punkte 2 %) auch hier auf ein Patientenkollektiv mit mehr Begleiterkrankungen in unserem Kollektiv (0 Punkte 34 %, 1-2 Punkte 29 %, 3-4 Punkte 21 %, ≥ 5 Punkte 15 %) hin. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren kardialer Genese, dabei in besonders hohem Maße Herzrhythmusstörungen. Ruwald et al. konnten in ihrer dänischen Langzeit-Beobachtungs-Studie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen (28 %) und dem Auftreten von Synkopen feststellen (Ruwald, Hansen et al. 2012).

Bei Aufteilung der Gesamtkohorte in eine Patientengruppe mit Endpunkt nach 30 Tagen und in eine Patientengruppe ohne Endpunkt lassen sich Unterschiede in der Höhe des Charlson Komorbiditätsindex (3 Punkte vs. 1 Punkt) und im medianen Patientenalter feststellen (77 vs. 67 Jahre). Auch hinsichtlich ihrer Vorgeschichte wiesen Patienten mit einem Endpunkt

signifikant häufiger Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen auf. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen einer belgischen Langzeit-Studie, in der höheres Alter, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einer ungünstigeren Prognose nach stattgehabter Synkope einhergehen (Vanbrabant, Gillet et al. 2011).

Dennoch ist es schwierig, die Zahlen anderer Länder, sei es aus Europa oder den USA, auf die einer deutschen Notaufnahme zu übertragen. Gründe dafür liegen im unterschiedlichen Aufbau der Gesundheitssysteme (Guldner, Langada et al. 2012) und den verschiedenen nationalen Versorgungsstrukturen (Richardson and Hwang 2001; Rust, Ye et al. 2008; Schumacher, Hall et al. 2013). Durch die in Deutschland etablierte duale Facharztstruktur präsentiert sich in der Notaufnahme eines Maximalversorgers, wie dem Klinikum Nürnberg, ein möglicherweise vorselektioniertes und schwerer erkranktes Patientenkollektiv (Guldner, Langada et al. 2012) als dies in anderen Ländern der Fall ist. Dort stellen sich häufiger Patienten mit geringerer Krankheitsschwere vor.

In einer im Jahr 2013 durchgeführten Umfrage der European Heart Rhythm Association an 43 Zentren (davon 74 % Universitätskliniken) zum Management von Patienten mit Synkope ergab sich beim Großteil der teilnehmenden Zentren (56 %) eine Hospitalisierungsrate von 10 bis 25 %. Bei 21 % lag die Hospitalisierungsrate >50 % (Dagres, Bongiorni et al. 2013). Im Vergleich zu anderen Synkopenstudien, die eine Hospitalisierungsrate zwischen 12,3 % (Thiruganasambandamoorthy, Hess et al. 2012) bis 69 % (Grossman, Fischer et al. 2007) aufweisen, ist die Hospitalisierungsrate in der vorliegenden Analyse wesentlich höher: 88 % der Gesamtkohorte wurden nach der initialen Evaluierung in der Notaufnahme zur weiteren Behandlung stationär aufgenommen, bei der Patientengruppe mit einem Endpunkt waren es nahezu alle Patienten (99 %; 86 % bei Sun et al.).

Mit im Median 5,78 Tagen (min. 0 Tage, max. 74 Tage) ist die Krankenhausverweildauer der vorliegenden Studienkohorte ähnlich wie bei den von Disertori an 28 italienischen Kliniken erhobenen Daten (6 Tage)

(Disertori, Brignole et al. 2003). Bei Dagres et al. und Quinn et al. war die Krankenhausverweildauer von Synkopenpatienten mit 3,6 Tagen (Dagres, Bongiorni et al. 2013) bzw. 2 Tagen (Quinn, Stiell et al. 2004) deutlich niedriger. Die aufgeführten geringen Hospitalisierungszeiten können durch das Vorhandensein spezialisierter Synkopeneinheiten und die Anwendung spezifischer Behandlungsalgorithmen (Dagres et al. 2013) bedingt sein. Aus der im Vergleich zur vorliegenden Arbeit niedrigeren Rate unerwünschter Ereignisse (13,5 % bei Quinn et al.) kann ebenfalls eine geringere Hospitalisierungszeit resultieren.

4.3 Finale adjudizierte Diagnose

Entsprechend den aktuellen Leitlinien wurde durch zwei voneinander unabhängigen, erfahrenen Notfallmediziner nach Durchsicht aller Patientenunterlagen zwischen dem Vorliegen einer Synkope mit vollständiger Bewusstlosigkeit und einer Beinahe-Synkope unterschieden. Dies erfolgte auf der Basis der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (Moya, Sutton et al. 2009) und der Beschreibung einer Beinahe-Synkope durch Grossman et al. (2012) und Scharenbrock et al. (1999), wonach es aufgrund des gleichen Pathomechanismus nicht zu einem vollständigen Bewusstseinsverlust gekommen ist. In der Feststellung Synkope/Beinahe-Synkope konnte eine hohe Übereinstimmung (Kappa 0,768) erzielt werden. Die hierbei auftretende Diskrepanz kann größtenteils auf eine Unschärfe der geschilderten Beschwerden in der Patientendokumentation zurückgeführt werden. Im untersuchten Gesamtkollektiv (n=241) erlitten 157 Patienten (65 %) einen vollständigen Bewusstseinsverlust.

Die Klassifizierung der Synkope erfolgte ebenfalls nach den Empfehlungen der ECS Guidelines (Moya, Sutton et al. 2009; Christ and Greve 2013) in vier Kategorien: Reflexsynkope, kardiale Synkope, Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension und unklare Synkope. Hierbei wurde in einer großen Mehrheit der Fälle (Kappa 0,578) eine Übereinstimmung erzielt. Eine besondere Herausforderung stellte dabei die Festlegung auf Reflex- und orthostatische Synkope dar, da diese Ausprägungen nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar waren und ein Orthostase-Test nicht bei allen Patienten (31,5 %) durchgeführt wurde oder ein negatives Testergebnis (64,5 %) erbrachte. Dagegen hatte die Festlegung auf eine kardiale Synkope eine sehr hohe Treffsicherheit (84 %). Eine unklare Synkope wurde auch in den Fällen diagnostiziert, wenn gleichzeitig mehrere Auslöser der Synkope in Frage gekommen sind, wie zum Beispiel Schmerzen und Volumenmangel.

4.4 Klassifizierung der Synkope

Ein Vergleich der erhaltenen Klassifizierung der Synkope mit anderen Studien erweist sich mitunter als schwierig, da die Studien einerseits in unterschiedlichen Settings, wie zum Beispiel in „chest pain units“ (Olde Nordkamp, van Dijk et al. 2009) oder spezialisierten syncope units (Alboni, Brignole et al. 2001; Chen, Gersh et al. 2003) durchgeführt wurden, deren Kollektiv sich von unserem Kollektiv unterscheidet. Andererseits wurde in den letzten Jahren die Synkopenklassifizierung modifiziert, so dass sowohl zerebrovaskuläre als auch andere neurologische Ursachen nicht mehr als Synkope definiert sind (Brignole, Alboni et al. 2001; Brignole, Alboni et al. 2004). Zusammengefasst fanden sich in den Studien, die im Setting der Notaufnahme durchgeführt wurden (Sarasin, Louis-Simonet et al. 2001; Blanc, L'Her et al. 2002; Disertori, Brignole et al. 2003; Ammirati, Colaceci et al. 2008; Olde Nordkamp, van Dijk et al. 2009) bei der Klassifizierung der Synkope folgende Prävalenzen (Bereiche in %) (Moya, Sutton et al. 2009): Reflexsynkope 35-48 % (Nürnberg 38 %), orthostatische Hypotension 4-24% (Nürnberg 19 %), kardiale Synkope 5-21 % (Nürnberg 25%) und unklare Synkope 17-33 % (18 %). Der auffällig hohe Anteil kardialer Synkopen von 25 % in der Nürnberger Population entspricht eher den Prävalenzen im Setting von Synkopeneinheiten in kardiologischen Abteilungen [(Alboni, Brignole et al. 2001) 23 %, (Chen, Gersh et al. 2003) 37 %]. Vermutlich stellen sich vorselektionierte Patienten in der Notaufnahme vor (Guldner, Langada et al. 2012). Da eines der Ziele ist, die Anzahl unklarer Synkopen bei der Synkopen Diagnostik in der Notaufnahme so gering wie möglich zu halten, kann der Anteil von 18 % ungeklärter Synkopenursachen als Indikator für die Qualität der Diagnostik gesehen werden. Studien in „syncope units“, die mit spezialisiertem Equipment ausgestattet sind und über medizinisches Personal mit hoher Spezialisierung verfügen, hatten eine Prävalenz der unklaren Synkope im Bereich von 5-20 % (Moya, Sutton et al. 2009). Das Klinikum Nürnberg als Haus der Maximalversorgung verfügt ebenfalls jederzeit über dieses breite Spektrum an diagnostischen Tools und hat in einer der Notaufnahme angeschlossenen clinical decision unit die Möglichkeit, diagnostische Tests zu vervollständigen

(z. B. Durchführung eines Orthostase-Tests oder Monitorüberwachung der Vitalparameter über einen längeren Zeitraum).

4.5 Endpunkte

Die im Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen aufgezeigte Anzahl von 87 Endpunkten (36 %) war im Vergleich zu anderen Untersuchungen hoch. Grossman et al. hatten bei ähnlichen Patientencharakteristika eine Ereignisrate von 23 % (Grossman, Fischer et al. 2007), italienische Arbeitsgruppen berichten von einer Ereignisrate zwischen 5–6 % (Costantino, Perego et al. 2008; Dipaola, Costantino et al. 2010). Bei Quinn et al. trat im Zeitraum von 7 Tagen nach stattgehabter Synkope in 11,5 % der Fälle ein unerwünschtes Ereignis auf (Quinn, Stiell et al. 2004). In Evaluationsstudien zu clinical decision rules traten bei Sun et al. in 7 % (Sun, Derosé et al. 2009) und bei Reed et al. (2010) in 9 % der Fälle unerwünschte Ereignisse auf. Im Vergleich mit einer wenige Jahre zurück liegenden Synkopenstudie am Klinikum Nürnberg, die eine Ereignisrate von 20 % erbrachte (Guldner, Langada et al. 2012), ist nun eine deutlich höhere Häufigkeit zu verzeichnen. Während im Großteil der zitierten Studien die Mortalitätsrate innerhalb 30 Tage nach Indexvorstellung bei etwa 1 % liegt (Sun, Grossman, Constantino), findet sich in der vorliegenden Studie eine etwas höhere Sterblichkeitsrate von 2,2 %. Diese ist vergleichbar mit der Mortalitätsrate von Numeroso et al., in deren Arbeit der Fokus auf der prognostischen Rolle einer kardialen Synkope lag (Numeroso, Mossini et al. 2012).

Zu den am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zählen bei den kardialen Endpunkten Dysrhythmien, die in fast einem Drittel der Fälle ein interventionelles Vorgehen mittels PM- oder ICD-Implantation oder elektrischer Kardioversion erforderlich machten. Häufigste nicht kardiale Endpunkte waren schwere Infektion bzw. Sepsis sowie Lungenembolie. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Art der Synkope, also das Vorliegen einer kardialen oder nicht kardialen Synkope, eine entscheidende Rolle spielt. Bis auf vier Patienten traten die kardialen Endpunkte bei Patienten mit einer kardialen Genese der Synkope auf. Dagegen traten nicht

kardiale Ereignisse am häufigsten bei Patienten mit Reflexsynkope, Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension oder unklarer Synkope auf.

Am häufigsten traten die unerwünschten Ereignisse (71 %) am Tag der Vorstellung in der Notaufnahme auf. Diese Tendenz ließ sich auch bei Grossman et al. (2007) (82 %) feststellen.

	Quinn et al. 2004	Grossman et al. 2007	Reed et al. 2010	Costantino et al. 2008	Sun et al. 2009	Thirunandasam- bandamoorthy et al. 2012
Nachbeobachtungs- Periode	7 Tage	30 Tage	7 Tage - 3 Monate	10 Tage – 1 Jahr	30 Tage	30 Tage
Anteil Endpunkte	11,5%	23 %	8 bzw. 11%	6% bzw. 9 %	7%	5,3%
Art der Endpunkte	Tod Myokardinfarkt Arrhythmie Lungenembolie, Schlaganfall SAB Dysrhythmien Hämorrhagie (transfusionsbedürftig) Sepsis Wiedervorstellung/ Rehospitalisierung wegen Synkope	Tod Myokardinfarkt Lungenembolie Schlaganfall Infektion/Sepsis, Dysrhythmien ICB Hämorrhagie (transfusionsbedürftig) kardiale Intervention CPR lebensbedrohliche Folgen der Synkope	Tod Myokardinfarkt Arrhythmien PM-/ICD- Implantation Lungenembolie zerebrovaskuläres Ereignis ICB, SAB, Hämorrhagie (transfusionsbedürftig) akute chirurgische/ endoskopische Intervention	Tod therapeutische Interventionen (CPR, PM-/ICD- Implantation, Intensivstation, akute antiarrhythmische Therapie) Rehospitalisierung wegen Synkope innerhalb 10 Tage	Tod, Myokardinfarkt Dysrhythmien Herzinsuffizienz Lungenembolie Aortendissektion Schlaganfall SAB Hämorrhagie (transfusionsbedürftig) kardiale Interventionen	Tod Myokardinfarkt Dysrhythmien Lungenembolie Schlaganfall SAB Hämorrhagie (transfusionsbedürftig) akute Interventionen Rehospitalisierung wegen Synkope Sepsis
Einschlusskriterien	Synkope, Beinahe- Synkope	Synkope; > 18 Jahre	Synkope; > 16 Jahre	Synkope; > 18 Jahre	Synkope, Beinahe- Synkope; > 60 Jahre	Synkope, > 16 Jahre
Patientenzahl	684	293	529	670	2584	505

Tab. 10: Vergleich anderer Synkopenstudien hinsichtlich Art und Häufigkeit der Endpunkte und des Follow-Up-Zeitraumes

4.6 Kardiale Biomarker

Die Zahl der im Kliniklabor bestimmbaren Biomarker nimmt zu. Mit ihrer Hilfe können Diagnosen leichter gestellt, Pathomechanismen identifiziert, prognostische Aussagen getroffen oder die Schwere einer Erkrankung bzw. Begleiterkrankung abgeschätzt werden (Hijazi, Oldgren et al. 2013).

4.6.1 Kardiales Troponin T high-sensitive

Auch bei der Abklärung von Synkopen werden in der Notaufnahme häufig die Troponin-Spiegel bestimmt (Sun, Derosé et al. 2009; Reed, Newby et al. 2010; Guldner, Langada et al. 2012; Lindner, Pfortmueller et al. 2013). Die Zahl der bisherigen Studien über die Verwendung von Troponintests in der Notaufnahme zur Diagnostik und Vorhersage über das Outcome von Patienten mit Synkopen ist jedoch überschaubar, die Patientenkollektive eher klein. Bei Sun et al. war Troponin I einer von sieben Prädiktoren, die zu einem Risiko-Score zur Voraussage unerwünschter Ereignisse innerhalb 30 Tage zusammengefasst wurden (Sun, Derosé et al. 2009). Reed et al. untersuchten prospektiv in einer Patientengruppe von 289 Patienten den diagnostischen Wert von Troponin I bei der Detektion eines akuten Myokardinfarktes und den prognostischen Wert für ein unerwünschtes Ereignis oder Tod nach 30 Tagen bei Patienten mit Synkope (Reed, Newby et al. 2010). Bei den untersuchten Patienten von Reed et al. hatten nur 7 % der Patienten einen erhöhten Troponin I-Spiegel. Bei einer Myokardinfarktrate mit 1,4 % scheint die Bestimmung von Troponin I keinen diagnostischen Zugewinn bei Patienten mit Synkope aufgrund eines Myokardinfarktes darzustellen. Die Analyse von Reed zeigt auf, dass Troponin I möglicherweise als Prädiktor für unerwünschte Ereignisse und Tod nach 30 Tagen bei Patienten mit Synkope eingesetzt werden kann.

In einer nachfolgenden Studie (veröffentlicht 2012) der gleichen Arbeitsgruppe an 338 hospitalisierten Patienten mit Synkope waren bei 77 % der Patienten erhöhte Troponin I-Konzentrationen innerhalb 12 Stunden nach stattgehabter Synkope messbar, bei 10 Patienten wurde ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert. Es zeigte sich, dass mit ansteigenden

Troponinkonzentrationen auch das Risiko für unerwünschte Ereignisse zunimmt (Reed, Mills et al. 2012).

Grossman et al., die den zusätzlichen diagnostischen Nutzen der kardialen Enzyme CK-MB und Troponin I an einem vornehmlich älteren Patientenkollektiv (≥ 65 Jahre) untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass die Myokardinfarktrate bei Patienten mit Synkope gering ist (3 von 141 Patienten) und die meisten Patienten eine zusätzliche typische Symptomatik einer kardialen Ischämie aufweisen, so dass eine routinemäßige Bestimmung der kardialen Enzyme in der Notaufnahme nicht empfohlen wird. Allerdings für einzelne Patienten, die beispielsweise keine zusätzliche Beschwerdesymptomatik, wie Brustschmerz, haben oder die aufgrund kognitiver Defizite nicht adäquat anamnestizierbar sind, könnte sich ein diagnostischer Zugewinn herausstellen (Grossman, Van Epp et al. 2003). Ergänzend sollte zu dieser Studie hinzugefügt werden, dass bei nur 7 von 141 Patienten eine Messung des Troponin I-Spiegels vorgenommen wurde, und dieser bei einem Patienten erhöht war.

In einer retrospektiven Analyse aus der Schweiz (Lindner, Pfortmueller et al. 2013) wurden alle Patienten, die sich wegen einer Synkope in der Notaufnahme vorstellten und bei denen Messungen des high-sensitive Troponin vorlagen, in die Studie eingeschlossen (121 Patienten). Hier wurde der Fokus auf die Dynamik ($\Delta \text{cTnT} = \pm 30 \%$) der Troponin-Spiegel vom Zeitpunkt in der Notaufnahme bis zur Folgemessung nach 3 Stunden gelegt. Von 51 Patienten (42 %) mit initial erhöhten Troponinwerten zeigten 7 Patienten eine Dynamik in der Kontrollmessung nach 3 Stunden. Keiner dieser 7 Patienten wies eine signifikante Stenose in der Koronarangiographie auf. Prognostische Fragen wurden in dieser Studie nicht thematisiert. Allerdings sollte hier der retrospektive Charakter der Studie berücksichtigt werden, der mit einer gewissen Selektionierung des Studienkollektivs einhergeht. Eine allgemeine Aussage für das Gesamtkollektiv der Synkopenpatienten lässt sich daher nur schwer ableiten.

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten ohne unerwünschtes Ereignis in der Mehrzahl der Fälle (70 %) auch unauffällige Troponinwerte auf,

wohingegen nur ein Viertel der Patienten mit Endpunkt auch normale Troponinwerte hatte. Die Rate an diagnostizierten Myokardinfarkten (2,9 %) korreliert mit der von Reed et al. (2012).

Bei einer AUC von 0,736 (95 % CI: 0,661 – 0,812) ist das kardiale Troponin T high-sensitive nur bedingt bei der Diagnosestellung einer kardialen Synkope hilfreich. Dysrhythmien sind in einer Vielzahl der Fälle Auslöser von kardialen Synkopen (Grossman, Van Epp et al. 2003; Gabayan, Derosé et al. 2010), gehen aber bei dem untersuchten Patientenkollektiv häufig nicht mit erhöhten Troponinkonzentrationen einher (bei 8 von 23 Patienten mit Dysrhythmien in unserer Kohorte war das cTnT hs $<0,014$ ng/mL). Patienten mit Sepsis, Lungenembolie oder Nierenversagen wiesen jedoch auch erhöhte Troponin-Konzentrationen auf. Aus der multivariaten Regressionsanalyse lässt sich ableiten, dass ein Troponinwert $>0,014$ ng/mL ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer kardialen Synkope ist. Mit einer Odds Ratio von 3,25 ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine kardiale Synkope bei erhöhten Troponinkonzentrationen vorliegt um mehr als das 3fache erhöht im Vergleich zu Troponinwerten $<0,014$ ng/mL ($p = 0,027$).

In der hier vorliegenden Arbeit hatten über die Hälfte der Patienten (62/105) mit Troponin-Plasma-Spiegeln oberhalb der oberen Normgrenze einen Endpunkt. Die ROC-Kurvenanalyse für den prädiktiven Wert von cTnT hs hinsichtlich des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses ergab eine AUC von 0,759 (95 % CI: 0,693 – 0,826). Die hierbei erhaltene AUC liegt damit unterhalb der AUC von Reed et al. (2012) mit 0,83 (95 % CI: 0,76-0,89). Die multivariate Regressionsanalyse zeigt, dass cTnT hs kein unabhängiger Prädiktor für ein unerwünschtes Ereignis ist. In einer in der Schweiz durchgeführten Biomarker-Studie an 132 Patienten mit Synkope fand sich ebenfalls kein Unterschied bei den Troponin I-Konzentrationen in den Patientengruppen mit und ohne unerwünschtem Ereignis (AUC 0,567) (Arici, Maeder et al. 2012).

4.6.2 NT-proBNP

Analysen zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung von NT-proBNP-Bestimmungen bei Patienten mit Synkope wurden durch die Arbeitsgruppe um Roman Pfister, Giorgio Costantino und im Rahmen der

ROSE-Studie von Reed et al. durchgeführt, wobei auch hier nur kleine Patientenkollektive untersucht wurden. Bei Reed et al. fokussierte sich die Analyse auf die Dynamik der BNP-Level zwischen Vorstellung in der Notaufnahme und nach insgesamt 4 Wochen. Es wurde beobachtet, dass die BNP-Spiegel ihren Spitzenwert zwischen 18 Stunden und einer Woche nach einem akuten synkopalen Ereignis erreichten (Reed, Newby et al. 2007). In Arbeiten von Costantino et al. wurden ebenfalls die zeitliche Dynamik der NT-proBNP-Spiegel nach einer induzierten ventrikulären Tachykardie im Zusammenhang mit einer kardialen Synkope untersucht (Costantino, Solbiati et al. 2011).

In 90 % der Fälle fanden sich bei Patienten mit einem Endpunkt die NT-proBNP-Werte über dem für dieses analytische Verfahren empfohlenen Cut-off von 125 pg/mL (Di Serio, Ruggieri et al. 2005 (Di Serio, Ruggieri et al. 2005)). Unterhalb dieses Wertes kann das Vorliegen einer kardialen Dekompensation oder eingeschränkten linksventrikulären systolischen Dysfunktion (<40 %) ausgeschlossen werden (Gustafsson, Badskjær et al. 2003; Al-Barjas, Nair et al. 2004). Patienten unserer Kohorte ohne einen Endpunkt lagen in 44 % der Fälle unterhalb dieses Cut-off-Wertes. Besonders hohe NT-proBNP-Werte, die auf eine hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer strukturellen Herzerkrankung hindeuten, fanden sich vor allem in der Gruppe mit Endpunkt (40 % vs. 12 %). In einer vergleichbaren Studie im Setting einer kardiologischen Fachabteilung (Pfister, Hagemeister et al. 2012) fand sich in der ROC-Analyse eine AUC von 0,80 (95 % CI: 0,73-0,86). Damit konnte ein deutlicher diagnostischer Nutzen der NT-proBNP-Spiegel bei der Bestimmung einer kardialen Synkope festgestellt werden (OR 3,7). In dieser Studie zeigte sich auch, dass bei beinahe 40 % unerwünschten Ereignissen im 6 Monats-Follow-Up NT-proBNP als prognostischer Marker gut geeignet ist (OR 2,67). Die Kaplan-Meier-Analyse für unsere Gesamtkohorte zeigte auf, dass es bei über der Hälfte (54 %) der Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel >300 pg/mL innerhalb 30 Tagen zu einem unerwünschten Ereignis kam. Ein eindeutiger diagnostischer (AUC 0,790; 95 % CI: 0,725-0,855; OR 1,2) und prognostischer (AUC 0,767; 95 % CI: 0,706-0,829; OR 1,5) Nutzen von NT-

proBNP als unabhängiges Kriterium hat sich in weiteren Testverfahren dennoch nicht ergeben.

4.7. Patientenkollektiv mit kardialer Synkope

Es wird angenommen, dass den meisten synkopalen Ereignissen mit einem Endpunkt eine kardiale Ursache zugrunde liegt (Sutton, Brignole et al. 2012). Zu den Diagnosekriterien einer kardialen Synkope nach den ESC-Guidelines zählen das Vorliegen von Dysrhythmien, wie Bradykardie aufgrund einer Sinusknoten-Dysfunktion, AV-Knoten-Überleitungsstörung, Fehlfunktion eines implantierten kardialen Devices, ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardie sowie strukturelle Herzerkrankung, koronare Ischämie bzw. Myokardinfarkt, Erkrankungen der Herzklappe, Perikardtamponade oder hypertrophe Kardiomyopathie (Moya, Sutton et al. 2009). Es wurde hinreichend nachgewiesen, dass die 1-Jahres-Mortalität aufgrund einer kardialen Synkope zwischen 10-30 % liegt (Kapoor, Karpf et al. 1983; Kapoor 1990; Soteriades, Evans et al. 2002), die aufgrund eines akuten Myokardinfarktes bei <2 % (Guldner, Langada et al. 2012; Thygesen, Alpert et al. 2012). Eine andere Aussage trafen Getchell et al.: bei den hauptsächlich älteren Patienten war nicht die kardiale Synkope, sondern das höhere Alter und vorhandene Komorbiditäten Grund der höheren Mortalität (Getchell, Larsen et al. 1999). Ergebnisse weiterer Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass nicht die kardiale Synkope, sondern die zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ist (Middlekauff, Stevenson et al. 1993; Kapoor and Hanusa 1996; Oh, Hanusa et al. 1999). Trotz oder wegen der unterschiedlichen Theorien ist bei den betroffenen Patienten eine zuverlässige Evaluierung und Risikostratifizierung von hoher Bedeutung. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Subanalyse durchgeführt, in der die kardialen Biomarker cTnT hs und NT-proBNP hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei Patienten mit kardialer Synkope untersucht wurden.

Dabei wiesen 61 Patienten eine kardiale Synkope auf. Der mediane cTnT-Wert in dieser Subgruppe lag oberhalb der oberen Normgrenze bei 0,029

µg/mL. In der Vergleichsgruppe (n = 180), in der Patienten mit vasovagaler Synkope, unklarer Synkope und orthostatischer Synkope zusammengefasst sind, wurde die obere Normgrenze nicht überschritten. In einer Vergleichsstudie von Hing und Harris zeigte sich zwischen dem OESIL-Score (Alter >65 Jahre, kardiovaskuläre Vorerkrankung, Synkope ohne Prodromi, pathologisches EKG) (Colivicchi, Ammirati et al. 2003) und der alleinigen Troponin T-Bestimmung im Serum keine ausreichende Trennschärfe für Troponin als Prognosefaktor für unerwünschte kardiale Ereignisse. In deren Studienkohorte wiesen nur 4 von 100 Patienten erhöhte Troponin T-Spiegel auf.

In der vorliegenden Arbeit hatten 33 der 180 Patienten (18,3 %) mit nicht kardialer Synkope Troponin-Spiegel $\geq 0,014$ µg/mL, wobei es in 22 Fällen zu einem Endpunkt kam. Troponinwerte $>0,1$ µg/mL waren bei 4 Patienten zu verzeichnen (davon 2 mit einem Endpunkt). Bei 46 von 61 Patienten (75 %) mit einer kardialen Synkope lagen die Troponinspiegel oberhalb der unteren Normgrenze von 0,014 ng/mL, in 55 Fällen (90 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf. In 6 Fällen waren die Troponinspiegel $>0,1$ ng/mL, wobei 5 Patienten einen Endpunkt hatten.

Es blieben nur 3 der 15 Patienten mit kardialer Synkope und unauffälligen Troponinspiegeln ereignisfrei, wohingegen dies bei 90 % der Patienten mit nicht kardialer Synkope der Fall war. Dieser Analyse zufolge scheint also bei einer vorliegenden kardialen Synkope die Verwendung von Troponintests keinen prognostischen Zugewinn darzustellen. Für das Patientenkollektiv mit nicht kardialer Synkope zeigt sich, dass pathologisch erhöhte Troponinwerte mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Analyse der NT-proBNP-Messungen für die Subgruppe: bei Patienten mit einer kardialen Synkope lag die mediane NT-proBNP-Plasmakonzentration unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht mit 1625 pg/mL weit oberhalb des Normwertes (medianes NT-proBNP bei nicht kardialer Synkope 201,5 pg/mL). Nur einer der 11 Patienten mit NT-proBNP-Spiegeln <300 ng/mL hatte kein unerwünschtes Ereignis (9 %), 45 der 50 Patienten mit NT-proBNP-Messungen >300 ng/mL wiesen einen Endpunkt auf. Tanimoto et al. stellten in ihrer Analyse

ebenfalls signifikante Unterschiede in der Höhe der BNP-Spiegel zwischen Patienten mit kardialer und nicht kardialer Synkope fest (Tanimoto, Yukiiri et al. 2004).

Anhand der erhaltenen Ergebnisse lässt sich die Annahme bestätigen, dass das Vorliegen einer kardialen Synkope per se mit einer wesentlich schlechteren Prognose assoziiert ist als Synkopen anderer Ursache (OR 5,4; $p < 0,001$). Pathologisch erhöhte Plasmakonzentrationen der kardialen Biomarker sind bei stattgehabter kardialer Synkope nicht prognosebestimmend. Anders bei Synkopen nicht kardialer Ursache: liegen die Plasmakonzentrationen der Biomarker innerhalb des Normbereiches, so kann das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses innerhalb 30 Tage zu 90 % ausgeschlossen werden.

4.8 Ausblicke

Die vorliegende Analyse stützt die Forderung nach einer sorgfältigen Diagnostik, die die Zahl der unklaren Synkopen so gering wie möglich hält bzw. eine zugrunde liegende kardiale Ursache einer Synkope sicher erkennen lässt, da diese mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Dieser Forderung entsprechend wurden in einer Vielzahl durchgeführter Studien verschiedene Ansätze gewählt, einerseits Patienten mit einer hohen Gefährdung zu detektieren und andererseits Patienten mit einem geringen Risiko von der Notaufnahme in die ambulante Behandlung zu entlassen.

Ein wesentlicher Bestandteil hierbei ist die initiale Synkopen-Evaluation in der Notaufnahme. Dabei sollte nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology von 2009 vorgegangen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hat im September 2012 ihre Leitlinien zur Synkope insbesondere die Klassifizierung der Synkope an die bestehende Klassifizierung der ESC Guidelines adaptiert. Eine einheitliche und eindeutige Definition ist besonders für die in der Notaufnahme tätigen Fachdisziplinen von immenser Bedeutung, da in diesem Bereich die Risikostratifizierung vorgenommen wird und der weitere Behandlungsweg

der betroffenen Patienten durch das Team in der Notaufnahme gebahnt wird.

Die Anwendung von clinical decision rules, die zuverlässige prognostische Aussagen zum Kurzzeit- oder Langzeit-Outcome nach einer stattgehabten Synkope erlauben sollen, wird aktuell eher kritisch betrachtet. Das mag darin begründet sein, dass die clinical decision rules an den Zentren, an denen sie entwickelt wurden, spezifisch auf die dort ansässige Population zugeschnitten waren und daher eine sehr hohe Trefferquote und damit Testgüte aufwiesen (Gallagher 2004). Insbesondere die von Quinn et al. aufgestellte San Francisco Syncope rule konnte in etlichen externen Validierungsstudien keine Bestätigung finden (Sun, Mangione et al. 2007; Birnbaum, Esses et al. 2008; Serrano, Hess et al. 2010; Thiruganasambandamoorthy, Hess et al. 2010).

Je nach Intention – Senkung der Hospitalisierungsrate, Senkung der Gesundheits- und Krankenhauskosten, Reduzierung der ungeklärten Fälle von Synkopen – wurden an verschiedenen Zentren dem Beispiel von Stroke- oder Chest pain units folgend, Syncope units etabliert. Diese sind in der Regel mit einem „Synkopenspezialisten“ besetzt und haben ein standardisiertes Assessment, das den Empfehlungen der ESC Guidelines folgt (Brignole and Hamdan 2012). Auch im Setting der Notaufnahme konnten mithilfe einer solchen Abteilung der diagnostische Erfolg erhöht, die Anzahl stationärer Aufnahmen nach stattgehabter Synkope bis zu 52 % reduziert und die Krankenhausverweildauer gesenkt werden (Shen, Decker et al. 2004; Brignole and Hamdan 2012). Auch die Entwicklung spezieller Software mit interaktiven Entscheidungsbäumen in der Synkopen-Evaluierung hat dazu geführt, dass bessere Ergebnisse in der Diagnostik, kürzere Krankenhausaufenthalte und ein effizienterer Einsatz diagnostischer Tools erzielt wurde (Brignole, Ungar et al. 2006; Daccarett, Jetter et al. 2011).

Biomarker halten zunehmend Einzug in die Routinediagnostik der Notaufnahmen (Christ, Bertsch et al. 2011). Ob als Point-of-Care-Messung oder im Zentrallabor – die Messerergebnisse sind unabhängig von der Anamnesefähigkeit der betroffenen Patienten einfach zu erheben und

schnell verfügbar. Aufgrund der verschiedenen Differentialdiagnosen können einzelne Biomarker zwar keine krankheitsspezifische Auskunft geben, sollten jedoch als hilfreiches diagnostisches Tool besonders im Hinblick auf die Risikostratifizierung gesehen werden. Möglicherweise könnte eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit auch durch eine geeignete Kombination von Biomarkern erzielt werden.

Beispielsweise bietet der Biomarker Copeptin interessante Ansatzpunkte für die Synkopen Diagnostik. In einer Studie von Lagi et al. (Lagi, Cuomo et al. 2013) hat sich Copeptin besonders bei der Diskrimination zwischen einem synkopalen und nicht synkopalen Ereignis als nützlich erwiesen. Die Anwendung eines solchen Tests könnte insbesondere bei älteren Patienten mit kognitiven Störungen oder bei unbeobachteten Ereignissen sinnvoll sein. Ebenfalls interessante Aspekte hat die Untersuchung von Arici et al. (2012) ergeben, die verschiedene Biomarker auf ihre prädiktive Aussagefähigkeit für unerwünschte Ereignisse innerhalb 30 Tage nach stattgehabter Synkope analysierten. Hier ergab sich für Pro-Adrenomedullin und Präalbumin die höchste Testgenauigkeit. Weitere Analysen und Tests werden hierzu erforderlich sein.

Eine kostengünstige, unter bestimmten Voraussetzungen sehr effektive Methode könnten auch strukturierte Kurzschulungen des Notaufnahmeteams sein. Ziel ist es, das Bewusstsein der Mitarbeiter auf bestimmte Schwerpunkte zu lenken. Eine Möglichkeit, bestimmte diagnostische Tools in den routinemäßigen Ablauf in der Notaufnahme zu integrieren kann die Anwendung von Checklisten sein. Diese können vor allem dem (noch) unerfahrenen Mitarbeiter eine Hilfestellung bieten um sicher durch die Diagnostik des komplexen Beschwerdebildes der Synkope zu gelangen. Insgesamt kann durch diese Maßnahmen ein standardisiertes Vorgehen erreicht, Ressourcen effizient genutzt und die Prozessqualität im Allgemeinen verbessert werden, was besonders bei zunehmender Überfüllung der Notaufnahmen ein nicht zu unterschätzender Effekt ist. Jedoch sind Teamgeist und Problembewusstsein aller Mitarbeiter in der Notaufnahme wichtige Voraussetzungen für die erfolgreiche Implementierung solcher Maßnahmen.

4.9 Schlussfolgerung

Anhand der Ergebnisse dieser Analyse lässt sich schlussfolgern, dass die Verwendung der kardialen Biomarker kardiales Troponin T high sensitive und NT-proBNP bei der Diagnosestellung einer kardialen Synkope als einziges diagnostisches Kriterium nicht geeignet ist. Ein großer Teil der Patienten weist erhöhte cTnT hs-Spiegel bzw. NT-proBNP-Spiegel auf, jedoch findet sich nur bei einem kleineren Teil der Patienten eine kardiale Ursache der Synkope. Im Zusammenspiel mit anderen diagnostischen Verfahren, wie ausführliche Anamnese, Messung der Vitalparamater, EKG und ärztlicher Untersuchung können die Biomarker bei der Detektion einer kardialen Synkope unterstützen.

Es konnte gezeigt werden, dass die kardialen Biomarker zur Prognoseabschätzung nur bei Patienten mit Synkopen nicht kardialer Ursache geeignet sind. Nahezu zwei Drittel der Patienten mit erhöhten Biomarkerkonzentrationen im Plasma haben innerhalb von 30 Tagen einen Endpunkt. Patienten mit normalen Plasma-Spiegeln und nicht kardialer Synkope haben ein sehr geringes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis. Indes stellt das Vorliegen einer kardialen Synkope einen unabhängigen Risikofaktor für ein unerwünschtes Ereignis dar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Bei der Abklärung von akuten kardialen Ereignissen in der Notaufnahme werden häufig kardiales Troponin T (cTnT) und NT-proBNP bestimmt. In der vorliegenden Studie wurde der diagnostische und prognostische Wert von cTnT hoch-sensitiv und NT-proBNP bei Patienten, die sich mit dem Symptomenkomplex einer Synkope oder Beinahe-Synkope in der Notaufnahme vorstellten, analysiert.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden konsekutive Patienten mit dem Beschwerdebild einer Synkope oder Beinahe-Synkope im Zeitraum vom 17. Juli 2011 bis 31. Oktober 2011 untersucht. In der Notaufnahme wurden neben Vital- und Standard-Labor-Parametern bei allen Patienten routinemäßig das cTnT hs und NT-proBNP im Serum bestimmt sowie ein 12-Kanal-EKG angefertigt. Nach 30 Tagen erfolgte ein Follow-Up. Als primärer Endpunkt wurde die prognostische Genauigkeit von cTnT hs und NT-proBNP hinsichtlich des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses im Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen untersucht. Weiterhin wurde der diagnostische Wert beider Biomarker bei der Diagnosestellung einer kardialen Diagnose untersucht.

Ergebnisse: 241 Notfallpatienten wurden in die Datenanalyse aufgenommen (medianes Alter: 72 Jahre; männlich: 57%, 26% >80 Jahre). In 25% der Fälle lag eine kardiale Synkope vor. 109 Patienten (45%) hatten erhöhte cTnT hs-Spiegel (über dem 99% Konfidenzintervall, Cut-off point), die NT-proBNP-Werte waren bei 164 Patienten (68%) >125 pg/mL und bei 126 Patienten (52%) >300 pg/mL. Patienten mit einem Endpunkt wiesen eine höhere Anzahl an Komorbiditäten auf (Charlson Komorbiditätsindex: Median: 3 vs. 1; $p < 0.001$). Die diagnostische Genauigkeit zur Diagnosestellung einer kardialen Synkope wurde mittels der ROC-Kurvenanalyse ermittelt (AUC für cTnT hs 0.736, CI: 0.661 - 0.812; $p < 0.001$; AUC für NT-proBNP 0,790, CI: 0,725 - 0,855). Eine vergleichbare AUC (0.759, CI: 0.693 - 0.826; $p < 0.001$ für cTnT hs und 0,767, CI: 0,706 - 0,829 für NT-proBNP) konnte auch für den prädiktiven Wert im 30 Tage-Follow-Up erhalten werden. In der Gesamtkohorte trat im 30 Tage-Follow-Up bei 36% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Dabei waren die häufigsten kardialen Endpunkte Dysrhythmien, die in 12% der Fälle auftraten. Häufigster nicht kardialer Endpunkt war mit 5% eine schwere Infektion bzw. Sepsis. Insgesamt sind im Zeitraum von 30 Tagen nach Indexvorstellung 5 Patienten verstorben. Patienten mit kardialer Synkope hatten ein erhöhtes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis: nach 30 Tagen waren nur 12% der Patienten mit einer kardialen Synkope ereignisfrei. Das Vorliegen einer kardialen Synkope stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine ungünstige Prognose dar.

Schlussfolgerungen: Patienten, die sich in der Notaufnahme wegen einer Synkope oder Beinahe-Synkope vorstellen zeigen eine hohe Rate an akuten, lebensbedrohlichen Erkrankungen, die mit einer hohen Hospitalisierungsrate assoziiert sind. Ein großer Teil der Patienten (45%) weist erhöhte cTnT hs-Spiegel bzw. NT-proBNP-Spiegel (52%) auf, jedoch findet sich nur bei 25% der Patienten eine kardiale Ursache der Synkope. Unsere Analyse zeigt, dass die kardialen Biomarker cTnT hs und NT-proBNP zur Diagnosestellung einer kardialen Synkope herangezogen werden können, jedoch als alleiniges Diagnosekriterium nicht geeignet sind. Als prognostischer Marker ist die Verwendung der Biomarker zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko nur bei Vorliegen einer nicht kardialen Ursache der Synkope geeignet. Bei diesen Patienten deuten erhöhte cTnT hs- und NT-proBNP-Spiegel auf eine ungünstige Prognose hin, bei Vorliegen einer kardialen Synkope ist diese ein Risikofaktor per se.

6. SUMMARY

Introduction/Background: Commonly cardiac enzymes are measured at the emergency department. In this study we examined the prognostic and diagnostic values of the cardiac enzymes cardiac troponin T high-sensitive and NT-proBNP.

Study design, methods: Prospective, single-center study of patients presenting with syncope or near syncope to a German Emergency department from 17 July to 31 October 2011. The primary endpoint is defined as the identification of cardiac syncope by increased levels of cardiac troponins T high-sensitive (cTnT hs) and NT-proBNP, secondary endpoints are any adverse events during a 30-days follow-up period. Predefined adverse events were cardiac events such as myocardial infarction, cardiopulmonary resuscitation, dysrhythmias, acute heart failure or other events like severe infections, pulmonary embolism, electrolyte imbalance or unexplained death. At the emergency department from every patient vital signs laboratory analysis, including cTnT hs- and NT-proBNP-levels and ECG were obtained.

Results: 241 patients were enrolled (median age: 72 years; male: 57%, 26% >80 years). Cardiac syncope was present in 25%, 109 patients (45%) had cTnT hs levels above the 99% confidence interval (Cut-off point), NT-proBNP was increased above 125 pg/mL in 164 patients (68%) and above 300 pg/mL in 126 patients (52%). In patients with serious adverse event Charlson Comorbidity Index was higher (Median 3) than in patients without any event (Median 1). During a 30-days follow-up period serious adverse events occurred in 87 patients (36%). The diagnostic accuracy for cTnT hs levels to determine the diagnosis of cardiac syncope was quantified by the AUC (0.736, CI: 0.661-0.812; $p < 0.001$) and for NT-proBNP an AUC with 0.790, CI: 0.725-0.855 was obtained. And the analysis for the predictive value during a 30-days follow-up period resulted in a comparable AUC (0.759, CI: 0.693-0.826; $p < 0.001$ for cTnT hs and 0.767, CI: 0.706-0.829 for NT-proBNP). Most frequently cardiac endpoint were dysrhythmias (12%). With 5% severe infection/sepsis was the most common non cardiac endpoint. 5 patients died during a follow-up period of 30 days. Patients with cardiac syncope displayed a high risk for adverse outcome: after 30 days only 12% of the patients stayed event-free. Cardiac syncope itself constitutes an independent risk factor for adverse events.

Conclusion: The rate of serious adverse outcomes during short-term follow-up in the present cohort is high (36%). Patients with syncope presenting to the ED display a high proportion of life-threatening conditions. cTnT hs levels are above the Cut-off point in a high proportion of patients (45%) and NT-proBNP-levels above 300 pg/mL in 52% of the patients. While increased cTnT and NT-proBNP levels are not associated with the finding of

a cardiac cause of syncope, increased levels of cardiac enzymes may indicate an increased risk of adverse events during follow-up especially in patients with non-cardiac cause of syncope.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Al-Barjas, M., D. Nair, et al. (2004). How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide(NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study.
- Alboni, P., M. Brignole, et al. (2001). Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 37(7): 1921-1928.
- Alshekhlee, A., W. K. Shen, et al. (2009). Incidence and mortality rates of syncope in the United States. *Am J Med* 122(2): 181-188.
- Ammirati, F., R. Colaceci, et al. (2008). Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace* 10(4): 471-476.
- Anderson, J. and P. O'Callaghan (2012). Cardiac syncope. *Epilepsia* 53 Suppl 7: 34-41.
- Arici, B., M. Maeder, et al. (2012). Potential Role of Biomarkers in the Management of Syncope. *International Journal of Clinical Medicine* 3: 744-750.
- Baker, J. O., J. Reinhold, et al. (2011). Troponins: redefining their limits. *Heart* 97(6): 447-452.
- Bartoletti, A., P. Fabiani, et al. (2008). Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *Eur Heart J* 29(5): 618-624.
- Birnbaum, A., D. Esses, et al. (2008). Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med* 52(2): 151-159.
- Blanc, J. J., C. L'Her, et al. (2002). Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 23(10): 815-820.
- Bossuyt, P. M., J. B. Reitsma, et al. (2003). Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 326(7379): 41-44.
- Brignole, M., P. Alboni, et al. (2001). Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The initial evaluation of patients with syncope. *Europace* 3(4): 253-260.
- Brignole, M., P. Alboni, et al. (2004). Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace* 6(6): 467-537.
- Brignole, M. and M. H. Hamdan (2012). New concepts in the assessment of syncope. *J Am Coll Cardiol* 59(18): 1583-1591.

- Brignole, M., C. Menozzi, et al. (2006). A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 27(1): 76-82.
- Brignole, M. and W. K. Shen (2008). Syncope management from emergency department to hospital. *J Am Coll Cardiol* 51(3): 284-287.
- Brignole, M., A. Ungar, et al. (2006). Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 8(8): 644-650.
- Brunner, F. J., Blankenberg, S. (2013). Anwendung und Nutzen kardialer Biomarker in der Praxis. *Der Kardiologe* 7 (5): 377-386
- Charlson, M. E., P. Pompei, et al. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5): 373-383.
- Chen, L. Y., B. J. Gersh, et al. (2003). Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc* 78(4): 414-420.
- Christ, M., T. Bertsch, et al. (2011). High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 49(12): 1955-1963.
- Christ, M. and Y. Greve (2013). Der Patient mit Synkope: Realität von Diagnostik und Management in Notaufnahmen. *Ther Umsch* 70(1): 49-55.
- Christ, M., Schmidt, J. et al (2013). Präklinisches und frühes innerklinisches Synkopenmanagement – Wie machen wir es sicher, effektiv und ökonomisch? *Intensiv- und Notfallbehandlung* 38 (3): 123-135
- Colivicchi, F., F. Ammirati, et al. (2003). Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 24(9): 811-819.
- Costantino, G., F. Perego, et al. (2008). Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 51(3): 276-283.
- Costantino, G., M. Solbiati, et al. (2011). Time course of B-type natriuretic peptides changes after ventricular fibrillation: relationships with cardiac syncope. *Int J Cardiol* 153(3): 333-335.
- Crane, S. D. (2002). Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 19(1): 23-27.

- Croci, F., M. Brignole, et al. (2002). The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace* 4(4): 351-355.
- Daccarett, M., T. L. Jetter, et al. (2011). Syncope in the emergency department: comparison of standardized admission criteria with clinical practice. *Europace* 13(11): 1632-1638.
- Dagres, N., M. G. Bongiorni, et al. (2013). Current investigation and management of patients with syncope: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 15(12): 1812-1815.
- Di Serio, F., V. Ruggieri, et al. (2005). Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxC automated N-Terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab Med* 43(11): 1263-1273.
- Diehl, R. R. (2012). Synkopen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Diener, H.-C. Weimar, C. 5. Auflage.
- Dierkes, J., U. Domrose, et al. (2000). Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 102(16): 1964-1969.
- Dipaola, F., G. Costantino, et al. (2010). San Francisco Syncope Rule, Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio risk score, and clinical judgment in the assessment of short-term outcome of syncope. *Am J Emerg Med* 28(4): 432-439.
- Disertori, M., M. Brignole, et al. (2003). Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 5(3): 283-291.
- Ebert, H.-H. e. a., H. Volkmann, et al. (2009). Der Synkopenlotse. Stuttgart, Georg-Thieme-Verlag.
- Ebert, S. N., X. K. Liu, et al. (1998). Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 7(5): 547-557.
- Gabayan, G. Z., S. F. Derosé, et al. (2010). Predictors of short-term (seven-day) cardiac outcomes after emergency department visit for syncope. *Am J Cardiol* 105(1): 82-86.
- Gallagher, E. J. (2004). Shooting an elephant. *Ann Emerg Med* 43(2): 233-237.
- Getchell, W. S., G. C. Larsen, et al. (1999). Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 14(11): 677-687.
- Go, A. S., E. M. Hylek, et al. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285(18): 2370-2375.

- Goetze, J. P., A. Gore, et al. (2004). Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 18(15): 1928-1930.
- Grossman, S. A., M. Babineau, et al. (2012). Do outcomes of near syncope parallel syncope? *Am J Emerg Med* 30(1): 203-206.
- Grossman, S. A., Bar, J., et al (2012). Reducing admissions utilizing the Boston Syncope Criteria. *Am J Emerg Med* 42(3): 345-352.
- Grossman, S. A., C. Fischer, et al. (2007). Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 33(3): 233-239.
- Grossman, S. A., S. Van Epp, et al. (2003). The value of cardiac enzymes in elderly patients presenting to the emergency department with syncope. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58(11): 1055-1058.
- Guldner, S., V. Langada, et al. (2012). Patients with syncope in a German emergency department: description of patients and processes. *Dtsch Arztebl Int* 109(4): 58-65.
- Gustafsson, F., J. Badskjær, et al. (2003). Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 3: 141-146.
- Haaf, P., C. Balmelli, et al. (2011). N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the early evaluation of suspected acute myocardial infarction. *Am J Med* 124(8): 731-739.
- Hamm, C. W., J. P. Bassand, et al. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32(23): 2999-3054.
- Harrison, A., L. K. Morrison, et al. (2002). B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 39(2): 131-138.
- Hijazi, Z., J. Oldgren, et al. (2013). Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*.
- Hochholzer, W., H. J. Buettner, et al. (2008). New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Am J Med* 121(5): 399-405.
- Huff, J. S., W. W. Decker, et al. (2007). Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 49(4): 431-444.
- Hunt, P. J., T. G. Yandle, et al. (1995). The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 214(3): 1175-1183.

- Kapoor, W. N. (1990). Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 69(3): 160-175.
- Kapoor, W. N. (1990). Syncope. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. H. K. Walker, W. D. Hall and J. W. Hurst. Boston.
- Kapoor, W. N. and B. H. Hanusa (1996). Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med* 100(6): 646-655.
- Kapoor, W. N., M. Karpf, et al. (1983). A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 309(4): 197-204.
- King, D. A., S. Codish, et al. (2005). The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 9(4): R390-395.
- Kinnunen, P., O. Vuolteenaho, et al. (1993). Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 132(5): 1961-1970.
- Korff, S., H. A. Katus, et al. (2006). Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92(7): 987-993.
- Lagi, A., A. Cuomo, et al. (2013). Copeptin: a blood test marker of syncope. *Int J Clin Pract* 67(6): 512-515.
- Lindner, G., C. A. Pfortmueller, et al. (2013). High-Sensitive Troponin Measurement in Emergency Department Patients Presenting with Syncope: A Retrospective Analysis. *PLoS One* 8(6): e66470.
- Linzer, M., M. Pontinen, et al. (1991). Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 44(10): 1037-1043.
- Lipsitz, L. A., J. Y. Wei, et al. (1985). Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med* 55(216): 45-54.
- Maisel, A. S., P. Krishnaswamy, et al. (2002). Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347(3): 161-167.
- McCarthy, F., C. G. McMahon, et al. (2009). Management of syncope in the Emergency Department: a single hospital observational case series based on the application of European Society of Cardiology Guidelines. *Europace* 11(2): 216-224.
- Mendu, M. L., G. McAvay, et al. (2009). Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med* 169(14): 1299-1305.

- Middlekauff, H. R., W. G. Stevenson, et al. (1993). Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 21(1): 110-116.
- Morita, E., Yasue, H., et al. (1993). Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88(1): 82-91
- Moya, A., R. Sutton, et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 30(21): 2631-2671.
- Naschitz, J. E. and I. Rosner (2007). Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 83(983): 568-574.
- Numeroso, F., G. Mossini, et al. (2012). Evaluation of the current prognostic role of cardiogenic syncope. *Intern Emerg Med*.
- Numeroso, F., G. Mossini, et al. (2010). Syncope in the emergency department of a large northern Italian hospital: incidence, efficacy of a short-stay observation ward and validation of the OESIL risk score. *Emerg Med J* 27(9): 653-658.
- Oh, J. H., B. H. Hanusa, et al. (1999). Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med* 159(4): 375-380.
- Olde Nordkamp, L. R., N. van Dijk, et al. (2009). Syncope prevalence in the ED compared to general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med* 27(3): 271-279.
- Omland, T., A. Aakvaag, et al. (1996). Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 93(11): 1963-1969.
- Parry, S. W., R. Frearson, et al. (2008). Evidence-based algorithms and the management of falls and syncope presenting to acute medical services. *Clin Med* 8(2): 157-162.
- Pfister, R., H. Diedrichs, et al. (2009). NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope. *Int J Cardiol* 133(1): 51-54.
- Pfister, R., J. Hagemeister, et al. (2012). NT-pro-BNP for diagnostic and prognostic evaluation in patients hospitalized for syncope. *Int J Cardiol* 155(2): 268-272.
- Pfister, R., D. Tan, et al. (2008). [Predictive value of NT-pro-BNP for the non-cardiologist. A study on 573 hospitalized patients with cardiovascular disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 133(12): 564-569.
- Quinn, J. (2007). Risk stratification of patients with syncope. *CJEM* 9(3): 174-175.

- Quinn, J. V., I. G. Stiell, et al. (2004). Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 43(2): 224-232.
- Reed, M. J., N. L. Mills, et al. (2012). Sensitive troponin assay predicts outcome in syncope. *Emerg Med J* 29(12): 1001-1003.
- Reed, M. J., D. E. Newby, et al. (2007). Role of brain natriuretic peptide (BNP) in risk stratification of adult syncope. *Emerg Med J* 24(11): 769-773.
- Reed, M. J., D. E. Newby, et al. (2010). Diagnostic and prognostic utility of troponin estimation in patients presenting with syncope: a prospective cohort study. *Emerg Med J* 27(4): 272-276.
- Reed, M. J., D. E. Newby, et al. (2010). The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 55(8): 713-721.
- Reichlin, T., C. Schindler, et al. (2012). One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 172(16): 1211-1218.
- Richardson, L. D. and U. Hwang (2001). Access to care: a review of the emergency medicine literature. *Acad Emerg Med* 8(11): 1030-1036.
- Rose, M. S., M. L. Koshman, et al. (2000). The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 53(12): 1209-1216.
- Rust, G., J. Ye, et al. (2008). Practical barriers to timely primary care access: impact on adult use of emergency department services. *Arch Intern Med* 168(15): 1705-1710.
- Ruwald, M. H., M. L. Hansen, et al. (2012). The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. *Europace* 14(10): 1506-1514.
- Sarasin, F. P., M. Louis-Simonet, et al. (2001). Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 111(3): 177-184.
- Scharenbrock, C. G., A. L. Buggs, et al. (1999). A prospective evaluation of near syncope and syncope in the elderly. *Acad Emerg Med* 6: 532.
- Schumacher, J. R., A. G. Hall, et al. (2013). Potentially Preventable Use of Emergency Services: The Role of Low Health Literacy. *Med Care*.
- Serrano, L. A., E. P. Hess, et al. (2010). Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 56(4): 362-373 e361.

- Shapiro, N. I., S. Trzeciak, et al. (2009). A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 37(1): 96-104.
- Shen, W. K., W. W. Decker, et al. (2004). Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 110(24): 3636-3645.
- Soteriades, E. S., J. C. Evans, et al. (2002). Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347(12): 878-885.
- Sun, B. C., S. F. Derosé, et al. (2009). Predictors of 30-day serious events in older patients with syncope. *Ann Emerg Med* 54(6): 769-778 e761-765.
- Sun, B. C., J. A. Emond, et al. (2004). Characteristics and admission patterns of patients presenting with syncope to U.S. emergency departments, 1992-2000. *Acad Emerg Med* 11(10): 1029-1034.
- Sun, B. C., J. A. Emond, et al. (2005). Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 95(5): 668-671.
- Sun, B. C., C. M. Mangione, et al. (2007). External validation of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med* 49(4): 420-427, 427 e421-424.
- Sun, B. C., V. Thiruganasambandamoorthy, et al. (2012). Standardized reporting guidelines for emergency department syncope risk-stratification research. *Acad Emerg Med* 19(6): 694-702.
- Sutton, R., M. Brignole, et al. (2012). Key challenges in the current management of syncope. *Nat Rev Cardiol* 9(10): 590-598.
- Tanimoto, K., K. Yukiiri, et al. (2004). Usefulness of brain natriuretic peptide as a marker for separating cardiac and noncardiac causes of syncope. *Am J Cardiol* 93(2): 228-230.
- Tateishi, J., M. Masutani, et al. (2000). Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 23(10): 776-780.
- Thiruganasambandamoorthy, V., E. P. Hess, et al. (2010). External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Canadian setting. *Ann Emerg Med* 55(5): 464-472.
- Thiruganasambandamoorthy, V., E. P. Hess, et al. (2012). Outcomes in Canadian Emergency Department Syncope Patients - Are We Doing a Good Job? *J Emerg Med*.
- Thygesen, K., J. S. Alpert, et al. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60(16): 1581-1598.

- Thygesen, K., J. Mair, et al. (2012). Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 33(16): 2001-2006.
- Torbicki, A., A. Perrier, et al. (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29(18): 2276-2315.
- Tsutamoto, T., A. Wada, et al. (1997). Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96(2): 509-516.
- Twerenbold, R., T. Reichlin, et al. (2011). High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? *Swiss Med Wkly* 141: w13202.
- van Dijk, J. G. and R. Sheldon (2008). Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 18(4): 167-169.
- van Dijk, J. G., R. D. Thijs, et al. (2009). A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol* 5(8): 438-448.
- Vanbrabant, P., J. B. Gillet, et al. (2011). Incidence and outcome of first syncope in primary care: A retrospective cohort study. *BMC Fam Pract* 12(1): 102.
- ver Elst, K. M., H. D. Spapen, et al. (2000). Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 46(5): 650-657

8. ANHANG

8.1 Charlson Komorbiditätsindex (CCI)

Komorbidität	Punkte
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus	2
Solider Tumor ohne Metastasen	2
Leukämie	2
Lymphom, Multiples Myelom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Solider Tumor mit Metastasen	6
AIDS	6

8.2 Arbeitsanleitung Troponin T hs für das Testverfahren im Zentrallabor

05092744190V5

Troponin T hs

Troponin T hs (hoch sensitiv)

REF 05092744 190

200 Tests

• Verfügbare Packungen

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•

Deutsch

Anwendungszweck

Immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von kardialen Troponin T in Humanserum und -plasma. Dieser Test kann als Hilfe bei Differentialdiagnose eines akuten Koronarsyndroms zur Identifizierung einer Nekrose dienen, z.B. im Falle eines akuten Myokardinfarkts. Der Test dient weiterhin zur Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie zur Stratifizierung des kardialen Risikos bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Der Test kann auch bei der Auswahl einer intensiveren Therapie und bei Eingriffen an Patienten mit erhöhten Werten an kardialen Troponin T dienlich sein. Der Elektrochemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

Troponin T (TnT) ist eine Komponente des kontraktilen Apparates in der quergestreiften Muskulatur. Obgleich die Funktion von TnT in allen quergestreiften Muskeln gleich ist, unterscheidet sich TnT, welches ausschließlich in der Herzmuskulatur (kardiales TnT, Molekulargewicht: 39,7 kDa) vorkommt, deutlich vom TnT der Skelettmuskulatur. Aufgrund der hohen Gewebespezifität ist kardiales TnT (cTnT) ein herzspezifischer und hoch sensibler Marker für eine myokardiale Schädigung.¹ Kardiales Troponin T steigt ca. 3-4 Stunden nach Myokardinfarkt (AMI) an und kann bis zu 2 Wochen danach persistieren.^{2,3} Im Gegensatz zum Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) stützt sich die Diagnose eines Myokardinfarkts ohne ST-Hebung (NSTEMI) stark auf das Ergebnis für kardiales Troponin. Gemäß der neuen allgemein gültigen Definition des Myokardinfarkts liegt ein MI vor, wenn die Blutkonzentration von kardialen Troponin über dem 99. Perzentil des Referenzwertes (einer gesunden Gruppe) liegt und der Nachweis für eine Myokardischämie (Vorhandensein von Symptomen, EKG-Veränderungen oder Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren) vorliegt. Die Definition erfordert einen Troponin Test mit einem Präzisionswert (Variationskoeffizient), der beim 99. Perzentil kleiner oder gleich 10 % ist.⁴ Kardiales Troponin T (cTnT) ist ein unabhängiger prognostischer Marker zur Vorhersage der kurz-, mittel- und langfristigen Entwicklung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS).^{5,6,7,8,9} Darüber hinaus zeigten 4 Multicenterstudien mit mehr als 7000 Patienten, dass kardiales Troponin T auch bei der Identifizierung von Patienten hilfreich ist, die auf eine Antithrombosertherapie ansprechen (GPIIb/IIIa Inhibitoren, niedermolekulares Heparin).^{10,11,12,13,14} Kardiales Troponin ist außerdem der bevorzugte Marker für Myokardschäden in der neuen Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung.^{15,16} Niedrige Troponin T-Konzentrationen können bei klinisch stabilen Patienten nachgewiesen werden, wie z.B. bei Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Herzinsuffizienz^{17,18,19,20}, Patienten mit verschiedenen Formen der Kardiomyopathie²¹, mit Nierenversagen^{22,23,24,25,26,27,28}, Sepsis²⁹ und Diabetes³⁰. Erhöhte Troponin T-Konzentrationen korrelieren mit dem Schweregrad koronarer Herzerkrankungen sowie mit einer schlechten Prognose, unabhängig von den Konzentrationen der natriuretischen Peptide (BNP oder NT-proBNP).^{17,18,31,32} Niedrige Troponin T-Konzentrationen sind ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Auftreten bzw. erneutem Auftreten von Vorhofflimmern.³³ Zellschädigungen des Myokards, die zu erhöhten cTnT-Konzentrationen im Blut führen, können auch in anderen klinischen Zusammenhängen wie z. B. bei Myokarditis³⁴, Herzkontusion³⁵, Lungenembolie³⁶ und bei Medikamenten-induzierter Kardiotoxizität³⁷ auftreten.

cobas®

Weitere diagnostische Tests wie die Bestimmung von Myoglobin, CK-MB, NT-proBNP, PIGF und CRP können die diagnostische und prognostische Information von Troponin T für verschiedenen Indikationen ergänzen.^{31,38,39} Der Elecsys Troponin T Test verwendet zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes kardiales Troponin T gerichtet sind.^{40,41} Die Antikörper erkennen zwei Epitope (Aminosäurepositionen 125-131 und 136-147), die sich im zentralen Teil des aus 288 Aminosäuren bestehenden cTnT-Proteins befinden.

Die Troponin T hs Kalibratoren (Troponin T hs CalSet) enthalten rekombinantes humanes kardiales Troponin T (rec. hcTnT). Das rec. hcTnT wird aus E. coli BL21 Zellkulturen isoliert, die einen pET-Vektor mit humanem kardialen Troponin T Isoform 3 Gen enthalten. Nach der Fermentierung werden die Zellen durch eine Schallbehandlung aufgeschlossen und rec. hcTnT wird durch Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Gereinigtes rec. hcTnT wird überdies durch SDS PAGE, Western Blotting, immunologische Aktivität und Proteingehalt gekennzeichnet.⁴²

Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

- 1. Inkubation: 50 µL Probe, ein biotinylierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex^a markierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve (5-Punkt Kalibration) gerätespezifisch generiert.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

- M Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 12 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0,72 mg/mL;
Konservierungsmittel.
- R1 Anti-Troponin T-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 14 mL:
Biotinylierter monoklonaler anti-cTnT Antikörper (Maus) 2,5 mg/L;
Phosphatpuffer 100 mmol/L, pH 6,0; Konservierungsmittel; Inhibitoren.
- R2 Anti-Troponin T-Ak-Ru(bpy)₃²⁺ (Deckel schwarz), 1 Flasche, 14 mL:
Monoklonaler anti-cTnT Antikörper (Maus) markiert mit Ruthenium-Komplex 2,5 mg/L; Phosphatpuffer 100 mmol/L, pH 6,0; Konservierungsmittel.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen

Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen. Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich. Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien sind gebrauchsfertig zu einer untrennbaren Einheit zusammengefügt.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden über die jeweiligen Barcodes eingelesen.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8 °C.

Die Elecsys Troponin T hs Reagenzpackung aufrecht stehend aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.



Troponin T hs

Troponin T hs (hoch sensitiv)

Haltbarkeit:

Ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfalldatum
Nach dem Öffnen bei 2-8 °C	12 Wochen
Auf den Geräten	4 Wochen

Probenentnahme und Vorbereitung

Nur die unten aufgeführten Proben wurden getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

K₂-EDTA-, K₃-EDTA-Plasma, Li-Heparin- und Na-Heparin-Plasma.

Plasma- (EDTA, Heparin) und Serumproben sind nicht austauschbar.

Bewertung: Steigung 0,8-1,2 + Korrelationskoeffizient $\geq 0,95$.

Haltbarkeit: 24 Stunden bei 2-8 °C, 12 Monate bei -20 °C. Nur 1 x einfrieren.

Die genannten Probenarten wurden mit einer Auswahl der zum Zeitpunkt der Überprüfung im Markt vorhandenen Blutentnahmeröhrchen getestet.

Der Test wurde daher nicht mit allen vorkommenden Blutentnahmeröhrchen aller Hersteller überprüft. Probenentnahmesysteme verschiedener Hersteller können unterschiedliche Materialien enthalten, welche im Einzelfall die Testergebnisse beeinflussen können. Bei Verwendung von Primärröhrchen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.

Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor Durchführung des Tests zentrifugiert werden. Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen zur Messung 20-25 °C (Umgebungstemperatur) beträgt.

Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden vermessen werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

Zusätzlich benötigte Materialien

- [REF] 05092752190, Troponin T hs CalSet, für 4 x 1 mL
- [REF] 05095107190, PreciControl Troponin, für je 2 x 2 mL PreciControl Troponin 1 und 2
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL Probenverdünnungsmedium
- Allgemein übliche Laborausrüstung
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 oder **cobas e** Gerät

Zubehör für Elecsys 2010 und **cobas e** 411 Geräte:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL Systempuffer
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL Messzellen-Reinigungslösung
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL Zusatz zum Waschwasser
- [REF] 11933159001, Adapter für SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 Reaktionsgefäße
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 Pipettenspitzen

Zubehör für MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601

und **cobas e** 602 Geräte:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L Systempuffer
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 Gefäße zum Vorwärmern von ProCell M und CleanCell M
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL Reinigungslösung für den Runabschluss und zum Spülen bei Reagenzwechsel
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL Detektions-Reinigungslösung
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazin M, 48 Magazine je 84 Reaktionsgefäße bzw. Pipettenspitzen, Abfallbeutel
- [REF] 03023150001, WasteLiner, Abfallbeutel
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Zubehör für alle Geräte:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung

cobas®

Durchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden. Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch. Testparameter über die auf den Reagenzien befindlichen Barcodes einlesen. Sollte in seltenen Ausnahmefällen der Barcode nicht gelesen werden können, ist die 15-stellige Zahlenfolge einzugeben.

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 und **cobas e** 602

Geräte: PreClean M Lösung ist erforderlich.

Gekühlt gelagerte Reagenzien vor Beladung auf ca. 20 °C temperieren und in den Reagenzrotor (20 °C) des Gerätes platzieren. Schaumbildung vermeiden. Temperieren der Reagenzien sowie Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt **selbsttätig** im Gerät.

Kalibration

Rückführbarkeit: Der Troponin T hs Test ([REF] 05092744) wurde gegen den Troponin T hs STAT Test ([REF] 05092728) standardisiert. Dieser wiederum wurde ursprünglich am Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T) standardisiert. Jedes Elecsys Troponin T hs Reagenz enthält einen Barcode mit der spezifischen Information zur Kalibration der Reagenzcharge. Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz von Troponin T hs CalSet an das Gerät angepasst.

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (maximal 24 Stunden nachdem die Reagenzpackung auf dem Gerät registriert wurde).

Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 1 Monat (28 Tagen) bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 7 Tagen (bei Einsatz der gleichen Reagenzpackung auf dem Gerät)
- bei Bedarf: z. B.: Qualitätskontrolle außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle ist PreciControl Troponin einzusetzen.

Andere geeignete Kontrollmaterialien können zusätzlich verwendet werden. Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro Reagenzpackung und anlässlich einer Kalibration mitzuführen. Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Alle Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Grenzen liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen treffen für den Fall, dass Werte außerhalb der definierten Grenzen liegen. Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe wahlweise in pg/mL, ng/L, ng/mL, µg/L (MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 und **cobas e** 602 Geräte) oder in pg/mL, ng/mL, µg/L (Elecsys 2010 und **cobas e** 411 Geräte).

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Der Test wird nicht beeinflusst durch Ikterus (Bilirubin < 428 µmol/L bzw. < 25 mg/dL), Hämolyse (Hb < 0,062 mmol/L bzw. < 0,1 g/dL; Proben mit sichtbaren Anzeichen einer Hämolyse können stören), Lipämie (Intralipid < 1500 mg/dL) und Biotin (< 82 nmol/L bzw. < 20 ng/mL).

Die Verwendung von Proben mit Hämoglobinkonzentrationen > 0,1 g/dL führt zu falsch erniedrigten Ergebnissen.

Bewertung: Wiederfindung ± 20 % vom Ausgangswert bei Troponin T Konzentrationen < 100 ng/L bzw. pg/mL (± 10 % bei Troponin T Konzentrationen ≥ 100 ng/L bzw. pg/mL).

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen. Es wurden keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/mL beobachtet.

Kein High-dose Hook-Effekt bei Troponin T-Konzentrationen bis 100000 ng/L (pg/mL).



05092744190V5

Troponin T hs

Troponin T hs (hoch sensitiv)

52 häufig verwendete Pharmaka wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine entsprechende Testanordnung minimiert.

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

3-10000 ng/L oder pg/mL (definiert durch die Erfassungsgrenze (LoB) und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der Erfassungsgrenze (LoB) werden als < 3 ng/L (pg/mL) angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 10000 ng/L oder pg/mL angegeben oder verdünnt (F 10) entsprechend bis 100000 ng/L oder pg/mL.

Untere Messgrenzen

Erfassungsgrenze (Limit of Blank; LoB), Nachweisgrenze (Limit of Detection; LoD) und Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation; LoQ)

Erfassungsgrenze (LoB) = 3 ng/L (pg/mL)

Nachweisgrenze (LoD) = 5 ng/L (pg/mL)

Bestimmungsgrenze (LoQ) = 13 ng/L (pg/mL)

Die Erfassungsgrenze (LoB) sowie die Nachweisgrenze (LoD) wurden gemäß den Anforderungen laut EP17-A des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt.

Die Bestimmungsgrenze (LoQ) wurde aufgrund der Ergebnisse des Tests zur funktionalen Sensitivität bestimmt.

Die Erfassungsgrenze (LoB) ist das 95. Perzentil aus $n \geq 60$ Messungen an analytfreien Proben über mehrere unabhängige Messreihen. Die Erfassungsgrenze (LoB) entspricht dem Konzentrationswert unter dem analytfreie Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % gefunden werden. Die Nachweisgrenze (LoD) wird aus der Erfassungsgrenze (LoB) und der Standardabweichung niedrig konzentrierter Proben ermittelt. Die Nachweisgrenze (LoD) entspricht der niedrigsten nachweisbaren Analytkonzentration (Wert über der Erfassungsgrenze (LoB) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %).

Die Bestimmungsgrenze (LoQ) (funktionale Sensitivität) ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem VK (Zwischenpräzision) von ≤ 10 % reproduzierbar gemessen wird (10 unabhängige Läufe, 1 Lauf pro Tag). Für die Bestimmung wurden Proben mit niedrigen Troponin T-Konzentrationen eingesetzt.

Verdünnung

Proben mit Troponin T-Konzentrationen oberhalb des Messbereichs, können mit Diluent MultiAssay verdünnt werden. Empfohlene Verdünnung 1:10 entweder automatisch durch die MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 und cobas e Geräte oder manuell. Die Konzentration der verdünnten Probe muss > 1000 ng/L (pg/mL) betragen. Ergebnisse nach manueller Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren. Nach Verdünnung durch das Gerät berücksichtigt die Software der MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 und cobas e Geräte automatisch die Verdünnung bei der Berechnung der Probenkonzentrationen.

Referenzbereich

Bei Studien mit dem Elecsys Troponin T hs Test mit 533 gesunden Probanden lag der obere Referenzwert (99. Perzentil) für Troponin T bei 14 ng/L (pg/mL), 95 % Vertrauensbereich 12.7-24.9 ng/L (pg/mL).

Beim Elecsys Troponin T hs Test lag die niedrigste Konzentration mit einem VK kleiner oder gleich 10 % (LoQ) bei 13 ng/L (pg/mL).

Gemäß den WHO-Kriterien für die Definition eines AMI⁴³ aus den 70er Jahren, liegt der Cutoff (entscheidender klinischer Wert) für Troponin T bei 0.1 µg/L (ng/mL) oder 100 ng/L (pg/mL) wie durch ROC Analyse in Ergebnissen mit einem Elecsys Troponin T Test früherer Generation bestimmt.^{44,45}

Die kürzlich aktualisierte WHO-Definition eines AMI berücksichtigt die Definition gemäß ESC/ACCF/AHA/WHF Leitlinien und empfiehlt die Bestimmung eines Anstiegs und/oder Abfalls von kardialen Troponin im klinischen Bild einer myokardialen Ischämie unter Verwendung des 99. Perzentils des Troponin Cutoff-Wertes.⁴⁶

cobas®

Aufgrund der Freisetzungskinetik von kardialen Troponin T lässt sich anhand eines anfänglichen Testergebnisses < 99. Perzentil innerhalb der ersten Stunden nach Einsetzen der Symptome ein Herzinfarkt nicht mit Sicherheit ausschließen. Wenn ein Herzinfarkt weiterhin vermutet wird, müssen die Tests in entsprechenden Zeitabständen (6-12 Stunden nach Erstbeurteilung) wiederholt werden.^{16,47}

Es ist wichtig eine ausführliche Patientenvorgeschichte und eine genaue Beschreibung der Symptome zu erhalten. Eine ärztliche Untersuchung ist erforderlich, bei der besonders darauf geachtet werden muss, ob die folgenden Erkrankungen vorliegen: Herzprellung, akute und chronische Herzinsuffizienz, Aortendissektion, Erkrankung der Aortenklappe, hypertrophe Kardiomyopathie, Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie, "Apical-Ballooning"-Syndrom, Rhabdomyolyse mit Herzschädigung, Lungenembolie, schwere pulmonale Hypertonie, akute neurologische Erkrankung, infiltrative Erkrankung, Arzneimittelvergiftung, Ateminsuffizienz, Sepsis, Verbrennungen.¹⁶

Zur Differenzierung von Patienten mit Verdacht auf ACS (ST-Strecken Hebung oder ST-Strecken Veränderungen ohne andauernde ST-Strecken Hebung oder normales EKG) muss ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet werden.

Die Beurteilung aus dem Labor sollte Marker für Myokardschädigung, vorzugsweise kardiales Troponin, einschließen. Wenn die Troponin-Konzentrationen oder die der kardialen Enzyme ansteigen, ist eine irreversible Zellschädigung aufgetreten. Diese Patienten müssen als Post-MI-Patienten betrachtet werden, wie durch die Konsensus-Konferenz festgelegt wurde. Schließlich sollte eine zweite Messung von kardialen Troponin nach 6 bis 12 Stunden vorgenommen werden.^{16,47}

Faktoren, die mit erhöhten Werten zusammenhängen^{48,49,50,51,52,53,54}

Veröffentlichungen von klinischen Studien haben erhöhte Werte von kardialen Troponin T bei Patienten mit Myokardschädigungen, wie sie bei instabiler Angina pectoris, Herzprellungen und Herztransplantationen vorkommen, gezeigt. Erhöhungen wurden auch bei Patienten mit Rhabdomyolyse und Polymyositis beobachtet.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzwerte für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, Proben und Kontrollen gemäß einem Protokoll (EP5-A2) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 2 Läufe täglich (je Lauf 2-fach), jeweils über 21 Tage (n = 84). Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte					
Probe	Wiederholpräzision ^{b)}			Zwischenpräzision	
	MW ng/L (pg/mL)	SD ng/L (pg/mL)	VK %	SD ng/L (pg/mL)	VK %
Humanserum 1	7.5	0.4	5.6	1.1	15.0
Humanserum 2	13.5	0.4	3.0	0.7	5.2
Humanserum 3	24.0	0.6	2.4	0.8	3.1
Humanserum 4	300	2.7	0.9	3.8	1.3
Humanserum 5	894	7.4	0.8	13.5	1.5
Humanserum 6	2665	24.1	0.9	37.5	1.4
Humanserum 7	9044	63.5	0.7	115	1.3
PreciControl TN1	27.9	0.7	2.6	1.0	3.4
PreciControl TN2	2049	33.9	1.7	40.7	2.0

b) Wiederholpräzision = Präzision in der Serie



Troponin T hs

Troponin T hs (hoch sensitiv)

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte:

Probe	Wiederholpräzision			Zwischenpräzision	
	MW ng/L (pg/mL)	SD ng/L (pg/mL)	VK %	SD ng/L (pg/mL)	VK %
Humanserum 1	6.5	0.5	7.8	0.6	8.6
Humanserum 2	11.0	0.5	4.8	0.6	5.2
Humanserum 3	23.4	0.3	1.4	0.5	2.2
Humanserum 4	293	2.3	0.8	4.5	1.5
Humanserum 5	886	6.5	0.7	14.5	1.6
Humanserum 6	2647	19.8	0.7	41.9	1.6
Humanserum 7	8723	80.8	0.9	117	1.3
PreciControl TN1	29.0	0.4	1.3	0.5	1.9
PreciControl TN2	2106	18.8	0.9	33.9	1.6

Methodenvergleich

Ein Vergleich des Elecsys Troponin T hs Tests (MODULAR ANALYTICS E170 Gerät; y) mit dem Elecsys Troponin T hs STAT Test (Elecsys 2010 Gerät; x) in einem klinischen Patientenkollektiv ergab folgende Korrelationen (ng/L oder pg/mL):

Anzahl gemessener Proben: 142

Passing/Bablok²⁵ $y = 0.99x + 0.47$ $r = 0.951$

Lineare Regression

 $y = 1.02x - 14$ $r = 0.999$

Die Proben-Konzentrationen lagen zwischen ca. 3 und 8100 ng/L (pg/mL).

Spezifität (analytisch)

Der Elecsys Troponin T hs Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu folgenden Substanzen auf (geprüft bei TnT-Konzentrationen von ca. 18 ng/L (pg/mL) und 38 ng/L (pg/mL); Konzentration der kreuzreaktiven Substanzen: 500 ng/mL):

h-Skelettmuskel Troponin T 0.003 %, h-kardiales Troponin I 0.2 %,

h-Skelettmuskel Troponin I 0.003 %, h- und humanes Troponin C < 0.001 %.

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Ein klinisches Zentrum in Deutschland, eins in Indien, eins in der Schweiz und zwei Zentren in den USA haben an Prospektivstudien teilgenommen, bei denen Patienten, die mit Brustschmerzen in die Notaufnahme eingeliefert wurden, untersucht wurden. 507 Patienten wurden für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität unter Auswahl der folgenden Kriterien in die Studie eingeschlossen: Brustschmerzen für > 20 Minuten, Bewertung durch 12-Kanal-EKG, Alter > 20 Jahre, keine Schwangerschaft, kein vorangegangener MI innerhalb 3 Wochen vor Einlieferung und mindestens zwei Blutabnahmen. Die Erstellung der Diagnose für akute MI erfolgte bei den Patienten unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

1. WHO-Kriterien⁴⁴ einschließlich EKG Veränderungen, charakteristischen Symptomen für ACS sowie Erhöhung von kardialen Troponin, und
2. Kriterien definiert durch die "Joint ESC/ACCF/AHA/WHF" Task Force.¹⁶

Sensitivität und Spezifität berechnet mit AMI, definiert gemäß WHO-Kriterien

Der optimale Cutoff für die Beurteilung eines akuten Myokardinfarkts mit Troponin T wurde in einer Studie mit einer früheren Testgeneration des Elecsys Troponin T Tests durch ROC-Analyse berechnet und lag bei 0.1 µg/L (ng/mL) oder 100 ng/L (pg/mL).^{45,47} Sensitivität und Spezifität bei Troponin T-Höchstwerten wurden mit dem Elecsys Troponin T hs Test für diesen ROC-optimierten Cutoff für AMI bei 0.1 µg/L (ng/mL) oder 100 ng/L (pg/mL) berechnet.

Sensitivität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)	Spezifität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)
99	78/79	93-100	98	420/428	96-99

cobas®

Zusätzlich wurden Sensitivität und Spezifität bei 0.1 ng/mL (100 pg/mL) für den Elecsys Troponin T hs Test in unterschiedlichen Zeitabständen ab dem Zeitpunkt der Einlieferung ins Krankenhaus berechnet:

Zeit ab Einlieferung (Stunden)	Sensitivität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)	Spezifität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)
0	64	23/36	46-79	98	160/163	95-100
0-3	83	54/65	72-91	100	385/387	98-100
3-6	90	37/41	77-97	99	320/324	97-100
6-9	97	32/33	84-100	100	218/219	98-100
9-12	100	11/11	72-100	100	50/50	93-100
> 12	100	21/21	84-100	100	66/66	85-100

Sensitivität und Spezifität berechnet mit AMI, definiert gemäß ESC/ACCF/AHA/WHF Leitlinien

Patienten mit AMI wurden basierend auf Routinewerten für kardiales Troponin über dem 99. Perzentil/10 % VK-Kriterien und das Vorhandensein von Brustschmerzen oder EKG-Veränderungen bestimmt.

Sensitivität und Spezifität für die Höchstwerte von hoch empfindlichem Troponin T wurden beim 99. Perzentil von 14 ng/L (pg/mL) berechnet.

Sensitivität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)	Spezifität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)
100	112/112	97-100	75	297/395	71-79

Sensitivität und Spezifität des Elecsys Troponin T hs Tests wurden bei verschiedenen Troponin T Konzentrationen berechnet.

Troponin T hs pg/mL	Sensitivität %	LCI ^c %	UCI ^d %	Spezifität %	LCI %	UCI %
30	98	93.7	99.5	93	90.0	95.1
50	95	88.8	97.5	98	96.1	99.0
70	84	76.0	89.6	99	98.2	99.9
100	75	66.2	82.1	99	98.2	99.9

c) LCI = lower confidence interval (Unterer Vertrauensbereich)

d) UCI = upper confidence interval (Oberer Vertrauensbereich)

Zusätzlich wurden Sensitivität und Spezifität bei den Kriterien

99. Perzentil (Elecsys Troponin T hs Test)/10 % VK (Elecsys Troponin T Test, 4. Gen.; 0.03 ng/mL) für verschiedene Zeitspannen seit Einlieferung ins Krankenhaus berechnet:

Zeit ab Einlieferung (Stunden)	Testgeneration Troponin T	Sensitivität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)	Spezifität %	N	95 % Vertrauens- bereich (%)
0	4. Gen.	71	40/56	58-83	99	142/143	96-100
	Troponin T hs	93	52/56	83-98	76	109/143	68-83
0-3	4. Gen.	81	75/93	71-88	99	356/359	98-100
	Troponin T hs	98	91/93	83-100	79	282/359	74-83
3-6	4. Gen.	83	53/64	71-91	100	300/301	98-100
	Troponin T hs	100	64/64	94-100	77	232/301	72-82
6-9	4. Gen.	86	42/49	73-94	99	201/203	97-100
	Troponin T hs	98	48/49	89-100	76	155/203	70-82
9-12	4. Gen.	83	15/18	59-96	100	43/43	92-100
	Troponin T hs	94	17/18	73-100	72	31/43	56-85
> 12	4. Gen.	83	25/30	65-94	98	56/57	91-100
	Troponin T hs	100	30/30	88-100	60	34/57	46-72

Literatur

1. European patent 394816 und US patent 6376206 by Roche Diagnostics GmbH. Specific antibodies to Troponin T, their production and use in a reagent for the determination of myocardial necrosis.
2. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. Mol Cell Cardiol 1989;21(7):1349-1353.
3. Katus HA, Scheffold T, Remppis A, et al. Proteins of the troponin complex. Laboratory Medicine 1992;23(5):311-317.
4. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, et al. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: Ischaemic heart disease. Heart 2008;94:1335-1341.



05092744190V5

Troponin T hs

Troponin T hs (hoch sensitiv)

cobas®

5. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327(3):146-150.
6. Ohmann EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification with admission cardiac troponin T levels in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-1334.
7. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44(3):494-501.
8. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al. Mechanisms behind the prognostic value of Troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Card* 2001;38:979-986.
9. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
10. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):43-48.
11. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann BU, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629.
12. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU, et al. for PRISM study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-1762.
13. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al. Effects on mortality of long-term treatment with l.m.w. heparin in relation to troponin T level and ECG findings - a FRISC 2 substudy. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):521.
14. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, et al. Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndromes and Troponin T-Positive Status: The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-2896.
15. The Task Force for the diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28:1598-1660.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2007;50:2173-95.
17. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
18. Omland T, De Lemos JA, Christophi C, et al. on behalf: PEACE investigators. Distribution and determinants of very low levels of cardiac troponin T in patients with stable coronary artery disease: The PEACE trial. *Eur Heart J* 2008;29(202):1942.
19. Omland T, De Lemos JA, Christophi C, et al. on behalf: PEACE investigators. Very low cardiac troponin T concentrations and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: The PEACE trial. *Eur Heart J* 2008;29(202):1644.
20. Allen J, Kleiman NS, Nassif D, et al. Prevalence and prognostic Significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;118:632-638.
21. Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, et al. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997;78:505-508.
22. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-1969.
23. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-417.
24. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: Role of cardiac troponin Testing. *Clin Chem* 2001;47:377-379.
25. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac Troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-359.
26. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Prognostic value of cardiac Markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac markers Evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:513-523.
27. Scott B, Deman A, Peeters P, et al. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:737-742.
28. Madsen LH, Ladefoged S, Hildebrandt P, et al. Comparison of four different cardiac troponin assays in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Acute Card Care* 2008;10(3):173-180.
29. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-657.
30. Rossing P, Jorsal A, Tarnow L, et al. Plasma hs-Troponin T predicts cardiovascular and all cause mortality as well as deterioration in kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. Abstract EASD 2008.
31. European patent application 890154 by F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. Cardiac Troponin as an indicator of advanced coronary artery disease.
32. European patent application 1837659 by F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. Means and methods for the differentiation of acute and chronic myocardial necrosis in symptomatic patients.
33. Masson S, Pirelli S, Pulitani G, et al. Circulating Markers of myocyte injury predict first recurrence of atrial fibrillation. *AHA* 2008 November 8-12, New Orleans.
34. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *JACC* 1997;30:1354-1359.
35. Swaanenburg JCM, Klaase JM, DeJongste MJL, et al. Troponin I, troponin T, CK-MB activity and CK-MB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998;272:171-181.
36. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-217.
37. Herman EH, Lipshultz SE, Rifal N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998;58:195-197.
38. European patent 1363128 by F Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. Diagnosis of myocardial infarction and acute coronary syndrome by combination of markers.
39. European patent application 1925943 by F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. Means and methods for optimization of diagnostic and therapeutic approaches in chronic artery disease based on the detection of Troponin T and NT-pro BNP.
40. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, et al. Cardiac troponin T is not detected in western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47:782-783.
41. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTnT assay by Boehringer Mannheim; *Clin Chem* 1998;44(9):1919-1924.
42. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Invest* 1999;59(Suppl 230):128-131.
43. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-609.
44. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical validation. *Clin Chem* 1997;43(3):458-466.
45. Kampmann M, Rauscher T, Müller-Bardorff M, et al. Clinical Evaluation of Troponin T and CK-MB Mass on the Elecsys 2010 analyzer. Poster presented at Medlab 97, 12th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, August 17-22, 1997, Basel, Switzerland.
46. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):139-146.
47. Antmann E, Bassand J-P, Klein W, et al. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of



Troponin T hs

cobas®

Troponin T hs (hoch sensitiv)

- myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Am Coll Cardiol 2000;36:959-969.
48. Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, et al. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. Lancet 1992;340(8821):726.
 49. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac Troponin T in the Diagnosis of Myocardial Injury. Critical Reviews in Clin Lab Sci 1992;29(1):31-57.
 50. Carrier M, Solymoss BC, Raymond C, et al. Cardiac Troponin T and Creatine Kinase MB Isoenzyme as Biochemical Markers of Ischemia after Heart Preservation and Transplantation. J Heart Lung Transplant 1994;13(4):696-700.
 51. Löfberg M, Tähtelä R, Härkönen M, et al. Myosin Heavy-Chain Fragments and Cardiac Troponins in the Serum in Rhabdomyolysis. Diagnostic Specificity of New Biochemical Markers. Arch Neurol 1995;52:1210-1214.
 52. Anderson JR, Hossein-Nia M, Brown P, et al. Donor Cardiac Troponin T Predicts Subsequent Inotropic Requirements Following Cardiac Transplantation. Brief Communications in Transplant 1994;58(9):1056-1057.
 53. Franz WM, Remppis A, Kandolf R, et al. Serum Troponin T: Diagnostic Marker for Acute Myocarditis. Letter to the Editor in Clin Chem 1996;42(2):340-341.
 54. Mair P, Mair J, Koller J, et al. Cardiac troponin T in the diagnosis of heart contusion. Lancet 1991;338:693.
 55. Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungshandbuch des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen Komponenten.

Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Signifikante Ergänzungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet. Änderungen, die bereits eingelesene Testparameter des Reagenzbarcodes betreffen, sind manuell einzugeben.
© 2012, Roche Diagnostics

CE



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Roche



8.3 Arbeitsanleitung proBNP für das Testverfahren im Zentrallabor

BIOGENE

proBNP II

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

REF 04802464 130

100 Tests

• Verfügbare Packungen:

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS ET70	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
*	*	*	*	*

Deutsch

Anwendungszweck

Immunologischer in-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid in Humanserum und -plasma. Dieser Test dient als Hilfsmittel bei der Diagnose von Patienten mit Verdacht auf dekompensierte Herzinsuffizienz und beim Nachweis von milden Formen kardialer Funktionsstörungen.^{1,2,3,4,5,6} Der Test dient weiterhin als Hilfe bei der Beurteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit diagnostizierter dekompensierter Herzinsuffizienz.⁷ Der Test dient weiterhin zur Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und dekompensierter Herzinsuffizienz sowie zur Therapieüberwachung von Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung.^{8,9} Der Elektrochemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

Die linksventrikuläre Funktionsstörung kann im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung, der arteriellen Hypertonie, Herzdoppelerkrankungen und primären Herzmuskelerkrankungen entstehen. Falls die linksventrikuläre Funktionsstörung unbehandelt bleibt und progressiv ist, ist sie mit einer hohen Letalität verbunden, z.B. durch plötzlichen Herztod. Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um ein klinisches Syndrom, welches durch die Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion entsteht. Entsprechend der Symptomatik wird der Schweregrad der Herzinsuffizienz in Stadien (NYHA I-IV) nach der New York Heart Association-Klassifikation unterteilt. Wenn Patienten nach ihrer NYHA-Klassifizierung eingestuft werden, zeigen die NT-proBNP-Konzentrationen mit ansteigenden Nummern und reflektieren so den Schweregrad der kardialen Funktionsstörung.⁷ Die hohe Sensitivität von NT-proBNP erlaubt auch den Nachweis von milden Formen kardialer Funktionsstörung bei asymptomatischen Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen.^{12,13,14} Klinische Informationen und blutgebende Verfahren dienen zur Diagnose linksventrikulärer Funktionsstörungen.¹² Die Bedeutung der natriuretischen Peptide für die Steuerung der Herzreislaufunktion ist belegt. Studien zeigen, dass natriuretische Peptide für diagnostische Fragestellungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung benutzt werden können.⁷ Die folgenden natriuretischen Peptide sind beschrieben worden: atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP).^{8,15} Als Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems beeinflussen ANP und BNP aufgrund ihrer natriuretischen und diuretischen Eigenschaften das Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewicht im Organismus.^{16,17} Bei Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen steigt die Serum- und Plasmakonzentration von BNP ebenso wie die Konzentration des vermeintlich inaktiven amino-terminalen Fragmentes NT-proBNP. ProBNP, bestehend aus 108 Aminosäuren, wird vorwiegend über die Herzventrikel sekretiert und dabei in das physiologisch aktive BNP (77-108) und das N-terminale Fragment, NT-proBNP (1-76), gespalten.¹⁸ Studien weisen darauf hin, dass NT-proBNP für diagnostische und prognostische Applikationen eingesetzt werden kann.^{16,17,18} Die NT-proBNP-Konzentration in Serum oder Plasma korreliert mit der Prognose der linksventrikulären Funktionsstörung. Fisher et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und NT-proBNP-Werten über dem Median die Letalitätsrate innerhalb eines Jahres bei 53 % lag; bei Patienten mit niedrigeren Werten lag dieser Wert bei 11 %.¹⁹ Die GUSTO IV Studie, die über 6800 Patienten erfasste, zeigte, dass NT-proBNP der beste unabhängige Parameter zur Vorhersage der Ein-Jahres-Letalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist.²⁰ Der Test erwies sich überdies als nützlich bei der Zuordnung von Symptomen zu kardialen bzw. nicht-kardialen Ursachen und hilft so bei der Identifizierung

cobas®

von Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen. Die "European Society of Cardiology Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure" stellt in ihren Richtlinien fest, dass natriuretische Peptide einschließlich NT-proBNP "aufgrund der konsistenten und sehr hohen negativen prädiktiven Werte als Ausschlusskriterium einen großen klinischen Nutzen haben können".¹⁰ Bei Verwendung der empfohlenen Cutoff-Werte, erhält man mit dem Elecsys proBNP Test je nach Alter und Geschlecht negative prädiktive Werte zwischen 97 % und 100 %. Änderungen der NT-proBNP-Konzentrationen können zur Bewertung von Behandlungserfolgen bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung benutzt werden. Darüber hinaus ist NT-proBNP auch zur Bewertung des vaskulären Remodelling geeignet und kann somit zur Erstellung individueller Rehabilitationsmaßnahmen herangezogen werden.^{21,22} NT-proBNP als kardialer Funktionsmarker reklassifiziert weiterhin kardiovaskuläre Risiken bei Patienten, die potentiell kardiotoxische Medikation erhalten oder Therapien, die zur Flüssigkeitsretention oder Volumenüberlastung führen (z.B. COX-2-Inhibitoren, nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente).^{23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34} Der Elecsys proBNP II Test enthält zwei monoklonale Antikörper, die Epitope im N-terminalen Teil (1-76) des proBNP (1-108) erkennen.

Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

1. Inkubation: Antigen in der Probe (15 µL), ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
3. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
4. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

(1) Tri(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃^{2+})

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

- M: Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6,5 mL; Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0,12 mg/mL; Konservierungsmittel.
- R1: Anti-NT-proBNP-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 9 mL; Biotinylierter monoklonaler anti-NT-proBNP Antikörper (Maus) 1,1 µg/mL; Phosphatpuffer 40 mmol/L, pH 5,8; Konservierungsmittel.
- R2: Anti-NT-proBNP-Ak-Ru(bpy)₃^{2+} (Deckel schwarz), 1 Flasche, 9 mL; Monoklonaler anti-NT-proBNP Antikörper (Schaf) markiert mit Ruthenium-Komplex 1,1 µg/mL; Phosphatpuffer 40 mmol/L, pH 5,8; Konservierungsmittel.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Labormaterialien üblichen

Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für benutzende Benutzer erhältlich.

Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben,

Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien sind gebrauchsfertig zu

einer unteren Einheit zusammengefügt.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden

über die jeweiligen Barcodes eingesehen.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-6 °C.

2012-05, V 7 Deutsch

1/5

Elecsys und cobas e Geräte



proBNP II

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Die Elecsys proBNP II Reagenzpackung aufrecht stehend aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.
Haltbarkeit:

Ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfallsdatum
Nach dem Öffnen bei 2-8 °C	12 Wochen
Auf den Geräten	8 Wochen

Probenentnahme und Vorbereitung

Nur die unten aufgeführten Proben wurden getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

Li₂, NH₄-Heparin und K₂, K₃-EDTA-Plasma.

Bewertung: Wiederfindung 90-110 % des Serumwertes oder Steigung 0,9-1,1 + Achsenabschnitt $\leq 2 \times$ analytische Nachweisgrenze (LOL) + Korrelationskoeffizient $> 0,95$.

Haltbarkeit: 3 Tage bei 20-25 °C, 8 Tage²⁰ bei 2-8 °C, 24 Monate bei -20 °C.

Die genannten Probenarten wurden mit einer Auswahl der zum Zeitpunkt der Überprüfung im Markt vorhandenen Blutentnahmeröhrchen aller Hersteller überprüft. Probenentnahmesysteme verschiedener Hersteller können unterschiedliche Materialien enthalten, welche im Einzelfall die Testergebnisse beeinflussen können. Bei Verwendung von Primärrohren (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten. Proben, die Präzipsitate enthalten, müssen vor Durchführung des Tests zentrifugiert werden. Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen zur Messung 20-25 °C (Umgebungstemperatur) beträgt. Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden verbraucht werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

Zusätzlich benötigte Materialien

- REF 04842472190, proBNP II CalSet, für 4 x 1 mL
- REF 04817049190, PredControl Cardiac II, für je 2 x 2 mL PredControl Cardiac II 1 und 2
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 10 mL Probenverdünnungsmedium oder REF 03163871122, Diluent Universal, 2 x 36 mL Probenverdünnungsmedium
- Allgemein übliche Laborausstattung
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 oder cobas e 601

Zubehör für Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte:

- REF 1166288122, ProCell, 5 x 380 mL Systempuffer
- REF 1166289122, CleanCell, 5 x 380 mL Messzellen-Reinigungslösung
- REF 11663046122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL Zusatz zum Waschwasser
- REF 11663158001, Adapter für SysClean
- REF 11705802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 Reaktionsgefäße
- REF 11705796001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 Pipettenspitzen

Zubehör für MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601

und cobas e 602 Geräte:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L Systempuffer
- REF 04880289190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
- REF 03023141001, PC/COC-Cups, 12 Gefäße zum Vorwärmern von ProCell M und CleanCell M
- REF 03005712190, ProbeNash M, 12 x 70 mL Reinigungslösung für den Rurenschluss und zum Spülen bei Reagenzwechsel
- REF 03004899190, ProClean M, 5 x 600 mL Detektions-Reinigungslösung
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazin M, 48 Magazine je 84 Reaktionsgefäße bzw. Pipettenspitzen, Abfallbeutel
- REF 03023150001, WasteLine, Abfallbeutel
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

cobas®

Zubehör für alle Geräte:

- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung

Durchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungsheftbuch zu finden. Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch. Testparameter über die auf den Reagenzien befindlichen Barcodes einlesen. Sollte in seltenen Ausnahmefällen der Barcode nicht gelesen werden können, ist die 15-stellige Zahlenfolge einzugeben.

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602

Geräte: PreClean M Lösung ist erforderlich.

Gedüht gelagerte Reagenzien vor Beladung auf ca. 20 °C temperieren und in den Reagenzrator (20 °C) des Gerätes platzieren. Schaumbildung vermeiden. Temperieren der Reagenzien sowie Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt selbsttätig im Gerät.

Kalibration

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen den proBNP Test (REF 03121640) standardisiert.

Jedes Elecsys proBNP II Reagenz enthält einen Barcode mit der spezifischen Information zur Kalibration der Reagenzcharge. Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz von proBNP II CalSet an das Gerät angepasst.

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (maximal 24 Stunden nachdem die Reagenzpackung auf dem Gerät registriert wurde).

Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 1 Monat (30 Tagen) bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 7 Tagen bei Einsatz der gleichen Reagenzpackung auf dem Gerät
- bei Bedarf z. B.: Qualitätskontrolle außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle ist PredControl Cardiac II einzusetzen. Andere geeignete Kontrollmaterialien können zusätzlich verwendet werden. Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro Reagenzpackung und evtl. auch einer Kalibration mitzuführen. Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Alle Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Grenzen liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen treffen für den Fall, dass Werte außerhalb der definierten Grenzen liegen. Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzevorgaben und Richtlinien beachten.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe (wahlweise in pmol/L oder pg/mL).

Umrechnungsfaktoren: $\text{pmol/L} \times 0,457 = \text{pg/mL}$
 $\text{pg/mL} \times 0,116 = \text{pmol/L}$

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Der Test wird nicht beeinflusst durch Bilirubin ($< 425 \text{ } \mu\text{mol/L}$ bzw. $< 25 \text{ mg/dL}$), Hämolyse (Hb $< 0,621 \text{ mmol/L}$ bzw. $< 1,0 \text{ g/dL}$), Lipämie (Triglycid $< 17,1 \text{ mmol/L}$ bzw. $< 1500 \text{ mg/dL}$) und Biotin ($< 123 \text{ nmol/L}$ bzw. $< 30 \text{ ng/mL}$). Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen ($> 5 \text{ mg/Tag}$) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen. Es wurden keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/mL beobachtet. Kein High-dose Hook-Effekt bei NT-proBNP-Konzentrationen bis 33400 pmol/L bzw. 300000 pg/mL. 51 häufig verwendete Pharmaka wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden. In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine entsprechende Testanordnung minimiert.



SALINGHART

proBNP II

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientengeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

5-35000 pg/mL bzw. 0,6-4130 pmol/L (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 5 pg/mL bzw. < 0,6 pmol/L angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 35000 pg/mL (> 4130 pmol/L) angegeben oder verdünnt (F 2) entsprechend bis 70000 pg/mL (8277 pmol/L).

Untere Messgrenzen

Untere Nachweisgrenze des Tests

Untere Nachweisgrenze: 5 pg/mL (0,6 pmol/L)

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren Analytkonzentration, die von Null unterschieden werden kann.

Verdünnung

Proben mit NT-proBNP Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können mit Diluent Universal verdünnt werden. Empfohlene Verdünnung 1:2 entweder automatisch durch die MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 und cobas e Geräte oder manuell. Die Konzentration der verdünnten Probe muss > 1770 pmol/L bzw. > 15000 pg/mL betragen. Ergebnisse nach manueller Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren. Nach Verdünnung durch das Gerät berücksichtigt die Software der MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 und cobas e Geräte automatisch die Verdünnung bei der Berechnung der Probenkonzentrationen. Bei Verdünnungen bis 1:10 kann eine maximale Abweichung vom theoretischen Wert von 25 % auftreten.

Klinische Daten

Interpretation der NT-proBNP-Werte

Mit zunehmendem Alter führen Atherosklerose und der Alterungsprozess des Herzens (z.B. Fibrose) zu Funktionsstörungen des Herzens. Die Entstehung einer Herzfunktionsstörung ist individuell unterschiedlich und verläuft im frühen Stadium asymptomatisch.^{24,27} NT-proBNP-Konzentrationen reflektieren die Funktion bzw. Funktionsstörung des Herzens. Mit zunehmendem Alter treten erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen bei ansonsten gesunden Personen häufiger auf und weisen auf das erhöhte Vorkommen kardialer Funktionsstörungen hin. NT-proBNP-Werte müssen daher in Zusammenhang mit der Anamnese, klinischen Befunden und anderen Informationen (z.B. bildgebende Verfahren, Laborbefunde, Begleiterkrankungen, Behandlungseffekte) interpretiert werden.²⁸

Cutoff-Werte

Verschiedene Studien belegen einen Entscheidungswert für NT-proBNP von 125 pg/mL. NT-proBNP-Werte < 125 pg/mL schließen eine kardiale Funktionsstörung bei Patienten mit Symptomen einer dekompensierten Herzinsuffizienz, z. B. Dyspnoe, mit großer Sicherheit aus.^{29,30} NT-proBNP-Werte > 125 pg/mL können auf eine frühe Herzfunktionsstörung hinweisen und werden mit einem erhöhten Risiko kardialer Komplikationen (Herzinfarkt, Herzversagen, Tod) assoziiert.

Empfohlene Cutoffwerte für Patienten mit diagnostizierter stabiler chronischer Herzinsuffizienz:

Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (n = 721) wurden mit der Referenzgruppe (n = 2264) verglichen.

Die ROC Plot-Analyse beim Cutoff von 125 pg/mL zeigte eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 92 %, einen negativen prädiktiven Wert (NPV) und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 96,7 % bzw. 80,6 %.

Referenzbereich

Die folgenden Tabellen zeigen die NT-proBNP-Konzentrationen für die Referenzgruppen. Der am besten geeignete Entscheidungswert aus dieser Verteilung liegt bei 125 pg/mL. Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzwerte für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Referenzgruppe

Die NT-proBNP-Konzentration im Blutstrom wurde bei 1861 Blutspendern zwischen 18 und 65 Jahren sowie bei 283 älteren Patienten zwischen 50 und 90 Jahren bestimmt. Bei beiden Gruppen gab es keine bekannten Herzleiden, Symptome oder Anamnese.

cobas®

Die folgende Tabelle zeigt die beschreibende Statistik für NT-proBNP-Konzentrationen (pg/mL) bei der Referenzgruppe:

Alle						
Alter (Jahre)	18-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	Gesamt
N	1323	408	398	102	33	2264
MW	35,6	48,3	72,6	107	211	59,3
SD	30,2	63,3	84,4	85,9	152	62,4
Median	20,4	30,7	47,2	65,1	174	27,9
95. Perz.	97,3	121	198	285	526	149
97,5. Perz.	115	172	263	349	738	186

männliche Probanden:						
Alter (Jahre)	18-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	Gesamt
N	815	278	299	61	13	1426
MW	27,7	38,0	57,2	105	163	50,6
SD	25,5	65,8	74,5	87,9	116	55,3
Median	20,0	21,6	37,7	63,9	161	20,0
95. Perz.	62,9	83,9	161	241	406	113
97,5. Perz.	85,8	121	210	378	406	189

weibliche Probanden:						
Alter (Jahre)	18-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	Gesamt
N	508	130	139	41	20	838
MW	48,2	71,5	101	100	243	68,2
SD	38,8	95,7	94,0	83,8	167	69,3
Median	37,1	55,4	79,6	85,2	191	47,8
95. Perz.	116	169	247	285	738	177
97,5. Perz.	130	249	287	301	738	234

In einer Probandengruppe im Alter zwischen 1 und 18 Jahren wurden mit dem Elecsys proBNP II Test folgende NT-proBNP-Werte erzielt:³¹

Alter (Jahre)	N	NT-proBNP (pg/L)	
		75. Perz.	97,5. Perz.
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	50	317
12	21	95	166
13	20	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Korrelation von NT-proBNP und NYHA-Klassifizierung bei

Patienten mit diagnostizierter DHI

NT-proBNP-Werte (pg/mL) bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung (Mehrheit therapiert)

	NYHA Funktionsklasse			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	290	234	38
MW	1016	1666	3029	3465
SD	1951	2005	4000	4453
Median	242	951	1571	1707
5. Perz.	33,0	103	126	148
95. Perz.	3410	6567	10449	12188
% > 125 pg/mL	78,6	94,0	95,3	97,1

Patienten mit akuter Dyspnoe - ICON (International Collaborative of NT-proBNP) Studie³²

Es wurden die NT-proBNP-Konzentrationen in Proben von 1256 Patienten, die in der Notaufnahme von 4 verschiedenen Krankenhäusern



proBNP II

N-terminales pro B-Typ natürlisches Peptid

Mit akuter Atemnot aufgenommen wurden, bestimmt. Diese Gruppe umfasste Patienten, in deren medizinischer Vorgeschichte Bluthochdruck, koronare Herzkrankheiten, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen bereits aufgetreten sind. Bei 720 Individuen wurde eine akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgestellt, während bei den restlichen Patienten eine Dyspnoe mit anderen Ursachen festgestellt wurde. Die folgende Tabelle zeigt die beschreibende Statistik für NT-proBNP-Konzentrationen (pg/mL) für beide Gruppen:

ICON Population	Akute Dyspnoe ohne akute Herzinsuffizienz			Akute Dyspnoe mit akuter Herzinsuffizienz		
Alter (Jahre)	< 50	50-75	> 75	< 50	50-75	> 75
MW	163	500	1209	7847	7964	10519
SD	484	1239	2703	9093	12892	15061
Median	42	121	327	5044	3512	5495
5. Perz.	5	10	24	383	415	658
25. Perz.	15	44	139	2257	1608	2154
50. Perz.	104	402	910	9825	9262	11900
75. Perz.	778	2101	7916	38201	29069	35183
Min.	1	1	2	195	38	17
Max.	4395	10487	15725	43177	117360	117390
N	150	281	105	30	251	436

Interpretation von Ergebnissen von Patienten mit akuter Dyspnoe

Durch die Verwendung der von der ICON Studiengruppe erstellten und in der Tabelle dargestellten, optimalen Grenzwerte können Ärzte die Spezifität und Richtigkeit bei der Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Patienten erhöhen, bei denen eine akute Dyspnoe im Anfangsstadium vorliegt.

Kategorie	Optimaler Cut-Point pg/mL	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %	Richtigkeit %
Rule in cut-point						
< 50 Jahre (n = 184)	450	87	93	79	99	34
50-75 Jahre (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 Jahre (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Rule out cut-point						
Alle Patienten	300	99	60	77	96	83

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepoolten Humanseren und Kontrollen gemäß einem modifizierten Protokoll (EP5-A) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 6-fach pro Tag, über 10 Tage (n = 60); Wiederholpräzision auf dem Analysenautomaten MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte								
Probe	MW		Wiederholpräzision ^{a)}			Zwischenpräzision		
			SD	VK	SD	VK		
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%	pg/mL	pmol/L	%
HS 1	44,0	5,19	1,84	0,22	4,2	2,02	0,24	4,6
HS 2	126	14,8	3,06	0,36	2,4	3,23	0,38	2,6
HS 3	2410	284	31,7	3,74	1,3	44,2	5,22	1,8
HS 4	33606	3566	922	109	2,7	1266	152	3,8
PC ^{b)}	82,0	9,68	2,11	0,25	2,58	2,27	0,27	2,8
PC Cardiac II 1	2398	274	27,3	3,22	1,18	36,8	4,32	1,8
PC Cardiac II 2	2398	274	27,3	3,22	1,18	36,8	4,32	1,8

b) Wiederholpräzision = Präzision in der Serie

c) HS = Humanserum

d) PC = PredControl

cobas®

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte

Probe	MW		SD		VK %
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
HS 1	64	7,55	1,21	0,14	1,8
HS 2	124	14,6	1,82	0,22	1,5
HS 3	1492	1689	182	21,5	1,3
PC Cardiac II 1	77,0	9,09	1,41	0,17	1,8
PC Cardiac II 2	2105	248	24,8	2,92	1,2

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte

Probe	MW		SD		VK %
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
HS 1	46	5,43	1,44	0,17	3,1
HS 2	125	14,75	3,43	0,40	2,7
HS 3	32930	3885	546	64,4	1,7
PC Cardiac II 1	77,0	9,09	2,12	0,25	2,7
PC Cardiac II 2	2170	256	59,4	7,01	2,7

Methodenvergleich

Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests (y) mit dem Elecsys proBNP Test (x) in einem klinischen Patientenkollektiv ergab folgende Korrelationen (pg/mL): Anzahl gemessener Proben: 2133

Passing/Bablok[®] Linear Regression
 $y = 0,977x + 1,69$
 $r = 0,946$
 $y = 0,999x - 13,36$
 $r = 0,996$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 5 und 30022 pg/mL (ca. 0,5 und 3543 pmol/L).

Spezifität (analytisch)

Der Elecsys proBNP II Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu folgenden Substanzen auf (geprüft bei NT-proBNP-Konzentrationen von ca. 230 pg/mL und 2300 pg/mL): Adrenomedullin (1,0 ng/mL), Aldosteron (0,6 ng/mL), Angiotensin I (0,6 ng/mL), Angiotensin II (0,6 ng/mL), Angiotensin III (1,0 ng/mL), ANP₁₋₂₈ (3,1 µg/mL), Arg-Vasopressin (1,0 ng/mL), BNP₃₂ (3,5 µg/mL), CNP₂₂ (2,2 µg/mL), Endothelin (20 pg/mL), NT-proANP₁₋₃₀ (preproANP₂₆₋₃₆) (3,5 µg/mL), NT-proANP₇₁₋₉₂ (preproANP₆₅₋₉₂) (1,0 ng/mL), NT-proANP₇₉₋₉₅ (preproANP₇₄₋₁₂₃) (1,0 ng/mL), Renin (50 ng/mL), Urofollin (3,5 µg/mL).

Funktionale Sensitivität

50 pg/mL (5,9 pmol/L)

Die funktionale Sensitivität ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem VK (Zwischenpräzision) von 20 % reproduzierbar gemessen wird.

Literatur

- Mueller T, Gegenhuber A, Poitz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clin Chim Acta 2004;341:41-48.
- Protonara C, Emdin M, Zucchelli GC, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemoluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. Clin Chem Lab Med 2004;42:37-44.
- Pfeifer R, Scholz M, Welckens K, et al. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. Eur J Heart Fail 2004;6(3):289-293.
- Sekio Y, Ogawa A, Yemashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur J Heart Fail 2004;6(3):295-300.
- Costello-Boerigter LC, Redfield MM, Rodehorst RJ, et al. NT-proBNP is superior to BNP in the detection of Left Ventricular systolic dysfunction in the community. J Card Fail 2004;10(4) Suppl. 4.
- Fonseca C, Sarmiento PM, Minz A, et al. Comparative value of BNP and NT-proBNP in diagnosis of heart failure. Rev Port Cardiol 2004;23(7-8):979-991.



0424261007

proBNP II

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

cobas®

7. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47(3):287-296.
8. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
9. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Plasma Amino-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Measured by Elecsys 2010 Assay in a Trial of Hormone-guided Treatment for Heart Failure. *Clin Chem* 2003;49(7):1212-1215.
10. Remme WJ, Swedberg K. The European Society of Cardiology Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-1560.
11. Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.
12. de Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.
13. Vail N, Gobbiat A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-444.
14. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
15. Epstein M, Loutzenheiser R, Friedler E, et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypovolemia in Normal Humans. *J Clin Invest* 1987;79:736-745.
16. The European Society of cardiology, Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J* 1999;20:1374-1375.
17. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker for cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47:287-296.
18. Talwar S, Squire IB, Davies JE, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 1999;20:1736-1744.
19. Flaher C, Berry C, Blue L, et al. NT-proBNP Predicts Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Heart* 2003;89:879-881.
20. James SK, Lindahl B, Sjöström A, et al. NT-proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation* 2003;108:279-281.
21. Barber D, Davidson NC, Gillespie N, et al. Diagnostic value of B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Patients With Acute Myocardial Infarction. *A J Cardiol* 1996;78:284-287.
22. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
23. Anderson B, Sawyer DB. Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4(7):1023-1033.
24. Blankfield RP. Can natriuretic peptide levels predict the cardiovascular complications of COX-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *J Am Board Fam Med* 2006;19:178-182.
25. Heringlake M, Heide C, Balkmann L, et al. Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-proANP, and NT-proBNP in male volunteers. *J Appl Physiol* 2004;97:173-179.
26. Bojunga J, Sanzán C, Hesse G, et al. Elevated plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(35):5875-5877.
27. Stordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
28. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-66.
29. Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab* 2005;51(1-2):63-63.
30. Hüpfel T, Burmeister GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):638-639.
31. Brune K, Katus HA, Moosk J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from anti-inflammatory drugs: pilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
32. European Patent 1577673 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of BNP-type peptides and ANP-type peptides for assessing the risk of suffering from a cardiovascular complication as a consequence of volume overload. Patent granted 30.07.2008.
33. European Patent 1849039 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of cardiac hormones for assessing the cardiovascular risk with respect to the administration of anti-inflammatory drugs. Patent granted 29.10.2008.
34. International patent application WO 2005/124364 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of cardiac hormones for diagnosing the risk of suffering from a cardiovascular complication as a consequence of cardiovascular medication.
35. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-115.
36. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1770-1778.
37. Nielsen LS, Svendsgaard J, Kildgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
38. Al-Berjais M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004;6:51 Supplement 1.
39. Gahrhagen F, Bækkejer J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
40. Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.
41. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. European Heart Journal Advance Access published November 17, 2006.
42. Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungsanleitung des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen Komponenten.
Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Signifikanter Ergebnisse oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet. Änderungen, die jeweils empfohlenen Testparameter des Reagenzienkassettens betreffen, sind jeweils abzugeben.
© 2012, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 119, D-68302 Mannheim
www.roche.com



11. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg:

Achenbach, Agaimy, Alzheimer, Amann, Becker, Beckmann, Betz, Brehmer, Buchfelder, Blümcke, Bogdan, Bollheimer, Breuer, Büttner-Herold, Buslei, Carbon, Cupisti, Daniel, Distel, Drexler, Eckardt, Eichhorn, Engehausen, Erim, Eyrich, Fietkau, Forster, Forst, Frewer, Ganslandt, Gefeller, Gräbel, Hartmann, Hennig, Hohenberger, Iro, Janka, Kasper, Kiesewetter, Köhrmann, König, Korbmacher, Kornhuber, Krause, Kruse, Kühlein, Kunz, Lang, Lee, Lehl, Leven Ludwig, Lux, Maas, Mackensen, Mahler, Maiwald, Mardin, Meidenbauer, Nau, Neuhuber, Nowak, Parsch, Prokosch, Rascher, Reis, Renner, Ropers, Rössler, Rübsam, Ruisinger, Schmid, Schmidt, Schneider, Schöffski, Schüttler, Schuler, Schwab, Sinzinger, Sirbu, Stamminger, Strauß, Uder, Uter, Volk, Waldfahrer, Weyand, Wullich, Zimmermann

12. DANKSAGUNG

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Michael Christ richten: für die Überlassung dieses spannenden Themas, für die Hilfestellungen und zahlreichen wertvollen Ratschläge, den regen Gedankenaustausch und nicht zuletzt für allzeit offene Türen und Ohren.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Thomas Bertsch bedanken, der für einen reibungslosen Ablauf bei den Messungen im Zentrallabor gesorgt hat und mir alle labortechnischen Fragen bereitwillig und umfassend beantwortet hat.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Steffen Popp und dem Team der Notaufnahme im Klinikum Nürnberg Süd, durch deren Unterstützung mir die Arbeit bei der Patientenrekrutierung sehr erleichtert wurde.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Tanja Bätzold und Frau Melanie Ortmann für die gut sortierten Patientenunterlagen und die Mithilfe bei der Datenerfassung bedanken.

Von ganzem Herzen danken möchte ich meinem Ehemann und meinen Eltern, die meinen Lebensweg immer begleitet haben und durch deren uneingeschränkte Unterstützung mir das Medizinstudium und damit diese Arbeit erst ermöglicht wurden.